

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON (I)
U. E. R. ALEXIS CARREL

Année 1976 - N° 309

LA CORRELATION INSULINE-GLUCOSE CHEZ L'ENFANT

Proposition d'une méthode de calcul.
Application à un groupe d'enfants de mère diabétique.

THÈSE

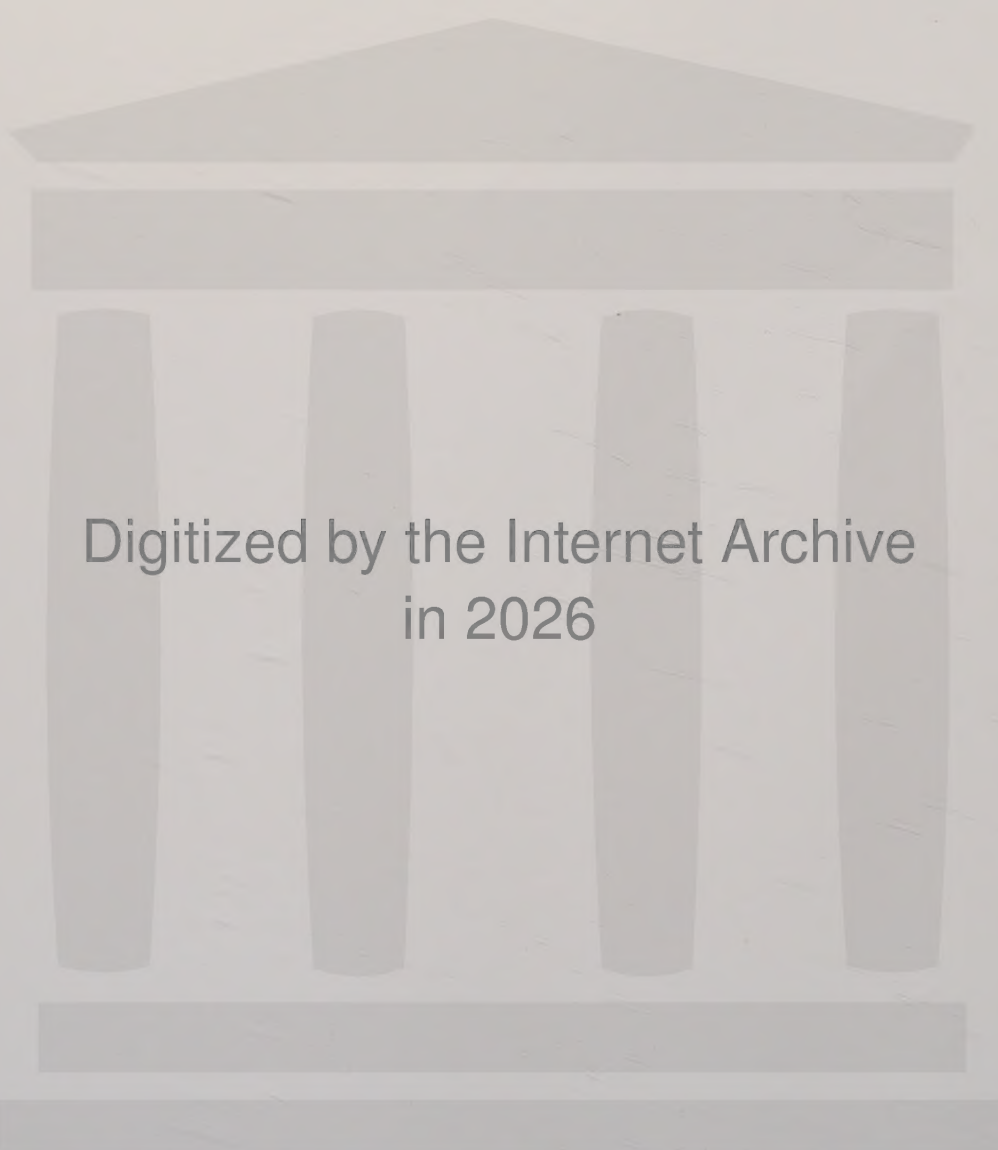
présentée
à l'Université Claude Bernard - Lyon I
et soutenue publiquement le 13 juillet 1976
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean-Claude SERVILLAT
né le 17 Septembre 1948
à Bourg-en-Bresse



Editions L'HERMÈS
31 rue Pasteur 69007 LYON



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553614_0033

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON (I)
U. E. R. ALEXIS CARREL

Année 1976 - N° 309

LA CORRELATION INSULINE-GLUCOSE CHEZ L'ENFANT

Proposition d'une méthode de calcul.

Application à un groupe d'enfants de mère diabétique.

THÈSE

présentée

à l'Université Claude Bernard - Lyon I

et soutenue publiquement le 13 juillet 1976

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean-Claude SERVILLAT

né le 17 Septembre 1948

à Bourg-en-Bresse



Editions L'HERMÈS
31 rue Pasteur 69007 LYON

Année 1976 - 1977

LA CORRELATION INSULINE-GLUCOSE CHEZ L'ENFANT

Proposition d'une méthode de calcul
Application à un groupe d'enfants de mère diabétique

THÈSE



présentée

à l'Université Claude Bernard - Lyon I
et soutenue publiquement le 17 juillet 1976
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean-Claude SERVILLAT

né le 17 septembre 1948

à Bourg-en-Bresse



UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD

Président de l'Université : Professeur GERMAIN D.

Premier Vice-Président : Professeur ELBAZ E.

Secrétaire Général : M. RAMBAUD J.

Unités d'Enseignement et de Recherche de Médecine :

. ALEXIS CARREL - Directeur : Professeur C. GIROD

. GRANGE BLANCHE - Directeur : Docteur SALLE B.
(Maître de Conférences Agrégé)

. LYON NORD - Directeur : Professeur GARIN JP.

. SUD-OUEST - Directeur : Professeur ROBERT JM.

BIOLOGIE HUMAINE - Directeur : Professeur CZYBA JC.

TECHNIQUES DE READAPTATION : Directeur : M. MORGON A.
(Maître de Conférences Agrégé)

SCIENCES PHARMACEUTIQUES - Directeur : Professeur ODOUX L.

SCIENCES ODONTOLOGIQUES - Directeur : Docteur VINCENT R.

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE -
Directeur : M. MILLON A.

MATHEMATIQUES - Directeur : Professeur BUCHWALTER H.

PHYSIQUE - Directeur : Professeur UZAN R.

CHIMIE ET BIOCHIMIE - Directeur : Professeur HUET J.

SCIENCES DE LA NATURE - Directeur : Professeur BRUN J.

BIODYNAMIQUE ET PSYCHOPEDAGOGIE - Directeur : M. FONTAGE R.
(Maître de Conférences Agrégé)

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 1 -

Directeur : Professeur POUYET B.

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 2 -

Directeur : Professeur GALLET, Directeur ENSAM

OBSERVATOIRE - Directeur : Professeur BIGAY JH.

PHYSIQUE NUCLEAIRE - Directeur : Professeur SARAZIN A.

U.E.R. DE MECANIQUE - Directeur : Professeur MATHIEU J.

RESPONSABLES D'ENSEIGNEMENT

DE L'U.E.R. ALEXIS CARREL

1ER CYCLE

Anatomie : M. le Professeur BOUCHET Alain

Biologie : M. le Professeur GIROD Christian

Chimie-Biochimie : M. le Professeur COLOBERT Louis

M. NOFRE Claude, Maître de Conférences Agrégé

Histologie-Embryologie-Cytogénétique : M. le Professeur GIROD Ch.

Mathématiques et Statistiques : M. le Professeur SITE Jean

Physiologie : M. PELLLET Michel, Maître de Conférences Agrégé

M. SCHMITT Michel, Maître de Conférences Agrégé

Physique-Biophysique : M. le Professeur BERGER Michel

Psychologie-Médicale : M. le Professeur GUYOTAT Jean

Sciences Sociales et Economie Médicale : M. le Professeur ROCHE Louis

2E CYCLE

Anatomie Pathologique : M. le Professeur TOMMASI Michel

M. LOIRE Robert, Maître de Conférences Agrégé

Bactériologie : M. le Professeur FLEURETTE Jean

Cardiologie : M. le Professeur FROMENT Roger

M. le Professeur GONIN André

Chirurgie Cardiaque : M. le Professeur MARET Gilbert

Chirurgie Digestive : M. le Professeur FRANCILLON Jacques

Chirurgie Générale : M. le Professeur LIARAS Henri

M. le Professeur DESCOTES Jacques

Chirurgie Infantile : M. DAUDET Maurice, Maître de Conférences Agrégé

Chirurgie Osseuse et Orthopédique : M. le Professeur de MOURGUES Georges

M. COMTET Jacques,

(Maître de Conférences Agrégé)

Dermatologie : M. le Docteur PERROT

Endocrinologie : M. le Docteur BERTHEZENE François

Gastro-Entérologie : M. le Professeur BEL André

Génétique Générale : M. HERMIER Michel, Maître de Conférences Agrégé

Gynécologie : M. le professeur ROCHET Yves

Hémobiologie : M. le Professeur MOREL Pierre

Hygiène : M. le Docteur MONIER Jean Claude, Maître de Conférences Agrégé

Maladies Infectieuses : M. GIROUD Maurice, Professeur Agrégé du Val de Grâce

Maladie du sang : M. le Professeur REVOL Louis

Médecine Expérimentale : M. le Professeur MORNEX René

Médecine Légale : M. le Professeur ROCHE Louis

Médecine du Travail : M. le Professeur BOURRET Jacques

Néphrologie : M. le Professeur FRANCOIS Bernard
Neuro-Chirurgie : M. le Professeur MANSUY Louis
M. FISCHER Georges, Maître de Conférences Agrégé
Neurologie : M. le Professeur DEVIC Michel
M. AIMARD Gilbert, Maître de Conférences Agrégé
Obstétrique : M. le Professeur GARMIER René
Ophtalmologie : M. PAUPERT-RAVAULT Maurice, Maître de Conférences Agrégé
Oto-Rhino-Laryngologie : M. le Professeur MARTIN Henri
Parasitologie : Mle le Docteur BATTESTI
Pédiatrie : M. le Professeur FRANCOIS René
Pharmacologie : M. EVREUX Jean Claude, Maître de Conférences Agrégé
Pneumo-Phtisiologie : M. le Professeur TOURAINE Roger
Psychologie : M. le Professeur GUYOTAT Jean
Radiologie : M. BUFFARD Pierre, Maître de Conférences Agrégé
M. CHOLLAT Louis, Maître de Conférences Agrégé
Rhumatologie : M. MEUNIER Pierre, Maître de Conférences Agrégé
Séméiologie Chirurgicale : M. VIGNAL Jacques, Maître de Conférences Agrégé
Séméiologie Médicale : M. le Professeur VIALA Jean Jacques
Stomatologie : M. le Professeur DUMAS Pierre
Urgence-Réanimation : M. le Professeur DELEUZE Raymond
Mme ESTANOVE Suzanne, Maître de Conférences Agrégé
Urologie : M. le Docteur DUBERNARD P.

A MES PARENTS

C'est au prix de leurs efforts et de leurs sacrifices que je suis arrivé au terme de mes études. Puisse ce travail leur témoigner toute ma reconnaissance et ma profonde affection.

A CHRISTINE, MA FEMME

Elle m'a toujours soutenu et aidé dans les bons comme les mauvais moments. C'est avec une infinie tendresse et tout mon amour que je lui dédie ce travail.

A MES SOEURS, BELLE SOEUR et BEAU FRERE

Avec tout mon attachement.

A MES BEAUX PARENTS

Avec toute mon amitié.

A MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur R. FRANCOIS

Nous le remercions de la confiance qu'il nous a faite en nous proposant ce travail.

Il nous a maintes fois encouragé et éclairé, et nous avons apprécié ses très grandes connaissances comme ses qualités d'enseignant et d'homme.

Que ce travail soit l'occasion de l'assurer de toute notre reconnaissance et de notre fidèle dévouement.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

Monsieur le Professeur MORNEX

Nous avons apprécié son enseignement à la Faculté.

Nous le remercions de l'indulgence avec laquelle il voudra bien juger ce modeste travail.

Monsieur le Professeur BERTRAND

Nous avons apprécié la clarté et la vivacité de son raisonnement ; nous le remercions de nous avoir guidé dans ce travail.

Qu'il soit assuré de notre sincère admiration et de notre dévouement.

Monsieur le Professeur Agrégé BERTHEZENE

Il nous a fait l'honneur de bien vouloir juger ce travail, qu'il en soit remercié.

A TOUS CEUX QUI NOUS ONT PERMIS DE REALISER CE TRAVAIL

Madame RUITTON

Nous la remercions de sa coopération et de son aide tout au long de ce travail.
Nous lui devons en particulier les résultats des dosages de l'insuline et le calcul des corrélations.

Monsieur BARATON

Il est à l'origine du premier travail effectué selon cette méthode.
Nous le remercions pour l'étude des témoins qu'il a faite et pour ses conseils avisés.

Monsieur le Docteur PICAUD

Il nous a apporté ses conseils de clinicien, et sa connaissance approfondie des enfants de mère diabétique.

BRIGITTE

Qui a su mener à bien la réalisation finale de ce travail.
Nous l'en remercions.

A NOS MAÎTRES DES HOPITAUX DE LYON

Monsieur le Professeur DEVIC

Monsieur le Docteur JALLADE

Monsieur le Professeur MARION

Monsieur le Professeur DELEUZE

Monsieur le Docteur BERTHIER

Monsieur le Professeur GONIN

Monsieur le Docteur GAILLARD

AUX MEDECINS DE L'HOPITAL DE LONS LE SAUNIER

Monsieur le Docteur JOUVET

Monsieur le Docteur SCHERRER

Monsieur le Docteur MONGIN

Monsieur le Docteur BERTHOUD

Monsieur le Docteur PANSU

Monsieur le Docteur ROSAN

Monsieur le Docteur MONANGE

Monsieur le Docteur BENICHOU

Monsieur le Docteur DESFARGES

A MES AMIS DE L'INTERNAT DE L'HOPITAL DE LONS LE SAUNIER

INTRODUCTION

Il est un fait bien établi actuellement que toute variation de la sécrétion d'insuline par les cellules B du pancréas est intimement liée à la variation propre de la glycémie et, l'étude de la sécrétion d'insuline, lors d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale, demeure la méthode d'approche la plus utilisée pour l'étude de la fonction insulinogénique du pancréas.

Mais cette méthode très globale est d'interprétation difficile, et reste d'un intérêt limité si l'on ne fait que comparer l'une et l'autre courbe aux critères de normalité bien précisés actuellement.

De nombreux auteurs ont proposé une méthode de synthèse de ces résultats, simplifiant l'interprétation et permettant d'isoler une tendance ou un aspect particulier de la sécrétion pancréatique endocrine.

PREMIERE PARTIE : NOTRE METHODE

=====

CHAPITRE I

ANALYSE DES METHODES PROPOSEES DANS LA LITTERATURE

SELTZER et Coll. (1) en 1967 sur un échantillon de 38 personnes (sujets normaux, diabétiques légers, diabétiques modérés) et de 29 obèses ont testé la réponse insulinique à la stimulation au glucose intra-veineux et oral. Ces auteurs ont proposé :

- . d'une part une expression du rapport insuline-glucose en divisant l'augmentation de la valeur de l'insuline (par rapport à la valeur de départ à jeun) par l'augmentation correspondante du glucose sanguin.
- . d'autre part un "critère insulinique" obtenu en divisant l'aire définie par la courbe d'insulinémie en fonction du temps (au dessus de la valeur de base à jeun) par la surface correspondante définie par la courbe de glycémie en fonction du temps.

Ces auteurs interprètent les données de leur expérimentation en tenant compte du fait que :

- 1) toute augmentation ou chute rapide de la glycémie induit une augmentation ou une diminution respective de l'insulinémie (2 - 3 - 4 - 5).
- 2) lors des variations continues de la glycémie après charge en glucose, l'insulinémie constatée est directement proportionnelle à la glycémie correspondante à chaque moment.
- 3) la capacité de l'insuline à se lier à un anticorps spécifique est synonyme de son activité biologique et l'on peut donc considérer que l'insuline dosée correspond à l'insuline biologiquement active (YALOW et BERSON) (6).

De plus, les auteurs estiment que la glycémie dosée dans le sang veineux de l'avant bras est directement proportionnelle à la glycémie dans l'artère pancréatique et que, de la même façon, l'insulinémie dans une veine du coude reflète la concentration au même moment dans la veine pancréatique.

De cette façon, SELTZER et Coll. (1) tirent des caractéristiques bien précises de chaque groupe :

- . les sujets normaux ont une montée rapide et durable du rapport insuline-glucose alors que les diabétiques légers ont une augmentation plus lente et plus faible, et que les diabétiques modérés ont un rapport pratiquement constant et très bas.
- . le "critère insulinique" caractérise la réponse totale du pancréas à la charge en glucose : la sécrétion d'insuline est bien plus importante chez les témoins normaux que chez les diabétiques légers et reste très basse dans le groupe des diabétiques modérés (figure 1).

Ce mode d'expression des résultats, cependant très précis, n'est pas pleinement satisfaisant et impose trois remarques :

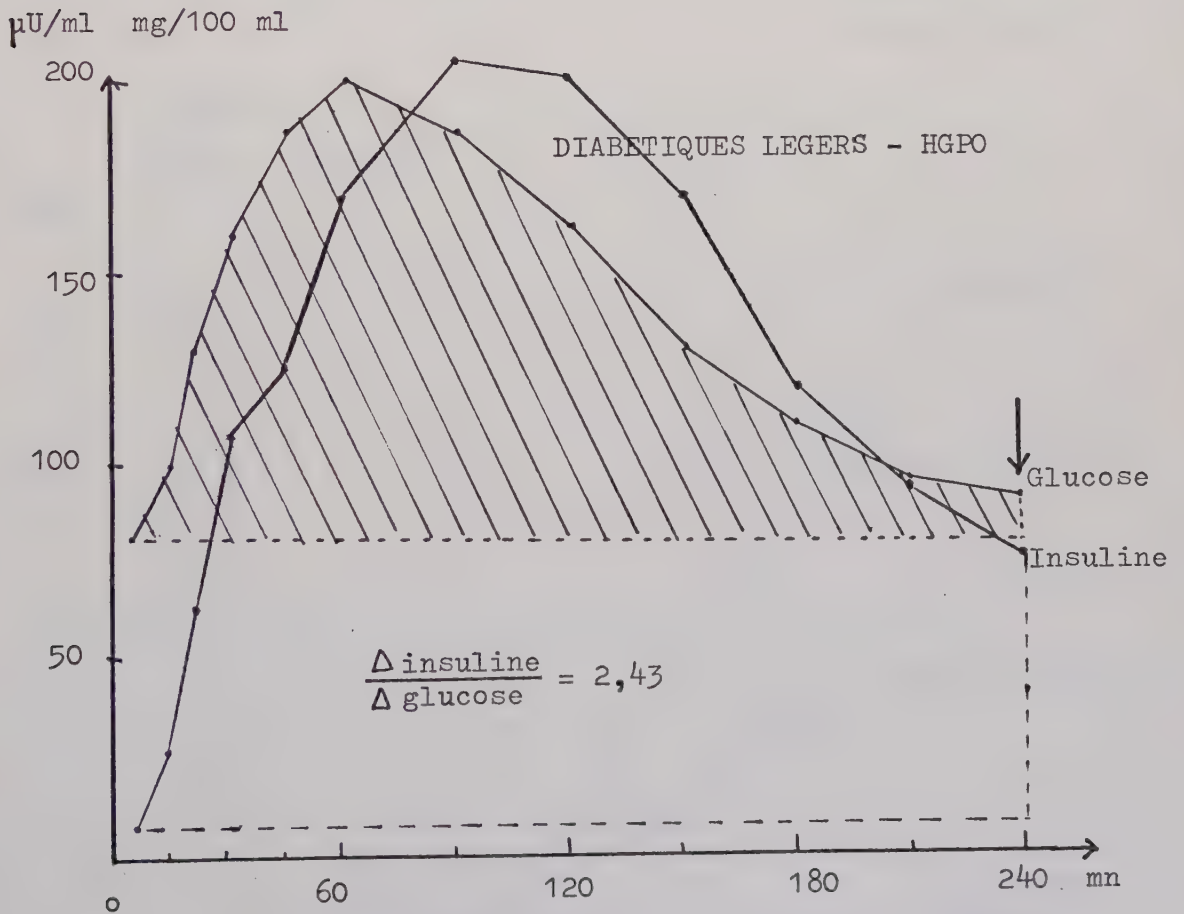
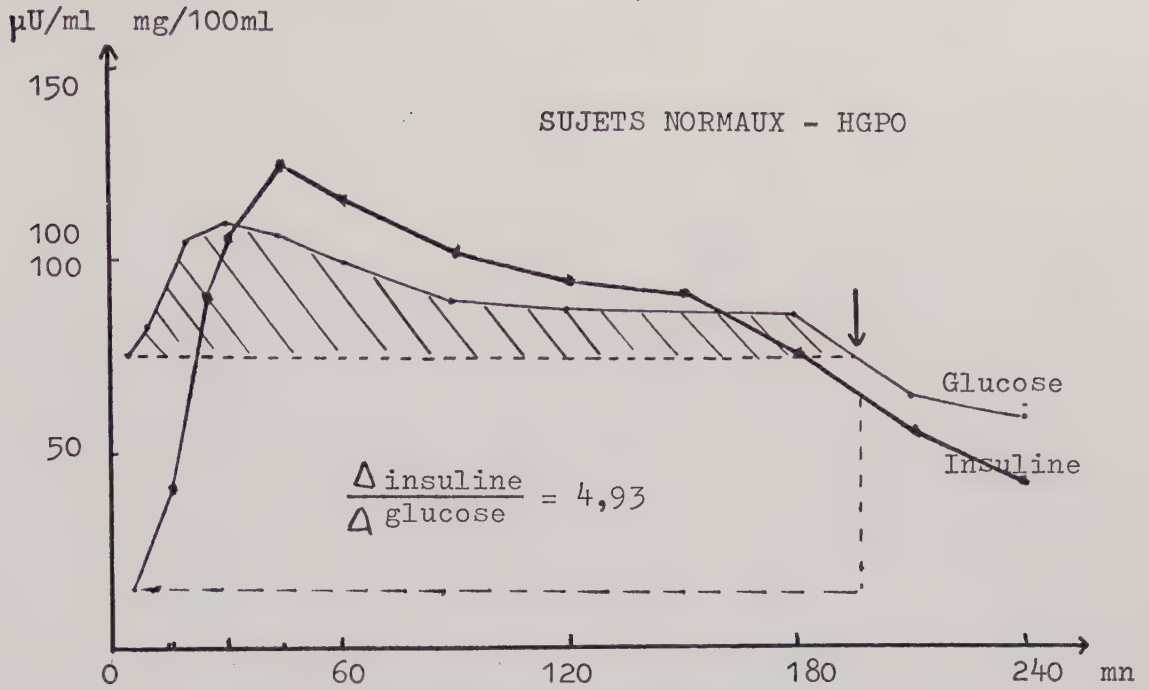
- 1) Le rapport calculé entre l'augmentation de l'insulinémie et celle de la glycémie ne tient pas compte de la valeur absolue des deux critères mais uniquement de leur variation relative.
- 2) Le rapport des surfaces est une méthode intégrative et suppose une variation linéaire entre deux points considérés (et nécessite donc des prélèvements rapprochés pour éviter une trop grande erreur). Surtout, ce critère ne tient pas compte de la forme des courbes de glycémie et d'insulinémie, et efface tout déplacement des valeurs maximales (au delà de 60 mn par exemple) ; il ne permet pas non plus de caractériser le déplacement isolé du pic insulinémique dans le temps.
- 3) Les dosages effectués au pli du coude ne sont pas forcément représentatifs des valeurs de la glycémie et surtout de l'insulinémie au niveau du pancréas (rôle du foie).

Dès 1960, METZ (2) avait constaté une corrélation linéaire entre le logarithme de la glycémie et celui de l'insulinémie dans la veine pancréatico-duodénale du chien (rapport retrouvé par SELTZER).

Il faut ajouter que cette expérimentation sur l'animal a été faite avec des taux sanguins de glucose s'échelonnant de 0,50 g/l à 7 g/l et que pour ces concentrations élevées la corrélation n'est linéaire que si l'on prend le logarithme de la glycémie et de l'insulinémie.

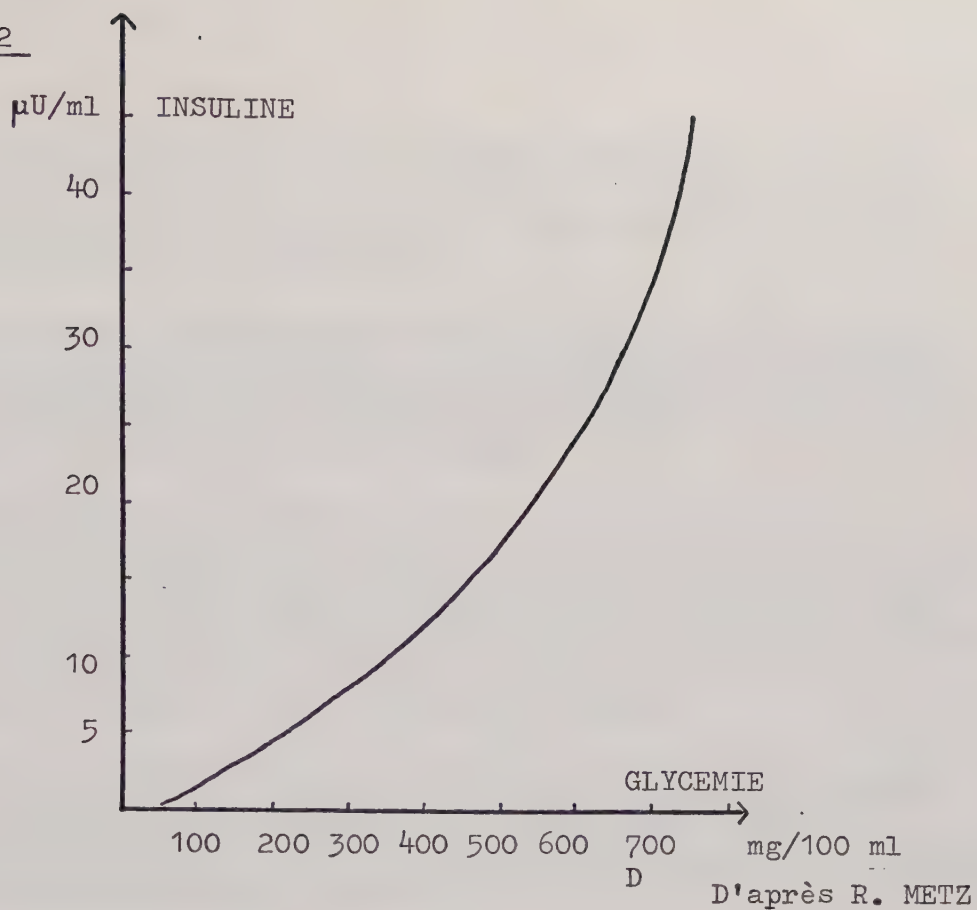
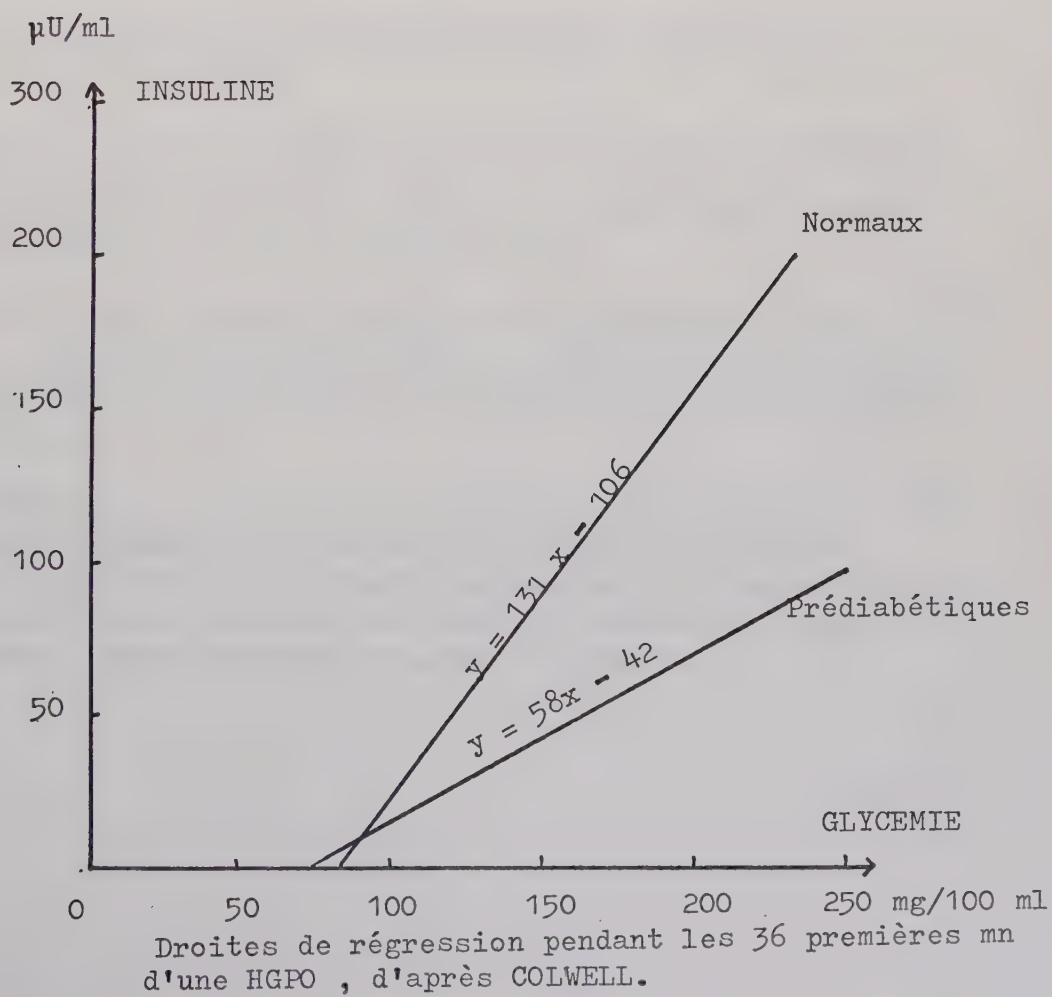
Par ailleurs, si l'on observe le nuage de points obtenus en portant sur un diagramme les glycémies et les insulinémies, la réponse est pratiquement linéaire jusqu'à une hyperglycémie de 3g/l, ce qui correspond à des conditions physiologiques normales extrêmes. (figure 2).

Fig. 1



Le "critère insulinique"

D'après SELTZER

Fig. 2Fig. 3

Par ailleurs, COLWELL et Coll. (7) dans une étude chez l'homme ont calculé directement les corrélations entre les variations de la glycémie et de l'insulinémie immuno-réactive, et ceci pendant les 36 premières minutes d'une charge orale en glucose.

Ces auteurs ont pratiqué une HGP orale avec dosage de l'insuline dans trois groupes de sujets : normaux, prédiabétiques et diabétiques (obèses et non obèses) en utilisant une dose de charge de 200 g de glucose, ce qui correspond au double de la dose habituelle.

Les résultats proposés sont très précis : sur les courbes d'HGP, les prédiabétiques ne présentent de différence significative qu'à partir de la 36e et 45e minute (par rapport aux témoins) la réponse glycémique étant légèrement supérieure. Sur la courbe d'insulinémie la différence est plus nette, avec apparition d'un retard de la sécrétion d'insuline, la valeur maximale n'étant atteinte qu'à une heure 30 minutes.

Les auteurs proposent d'étudier ces données de façon plus physiologique en les analysant comme un système où le glucose est le stimulus et l'insuline la réponse, et en calculant la droite de régression de l'insulinémie par rapport à la glycémie (moyennes).

Il existe un coefficient de corrélation extrêmement significatif (0,96 - 0,97) entre les deux séries de valeurs (figure 3), chez les témoins normaux.

De la même façon ils ont étudié le groupe des diabétiques en séparant les obèses et non obèses, et en tenant compte de la glycémie à jeun : supérieure ou inférieure à 1,50 g/l. Dans ce groupe la corrélation existe toujours mais le coefficient est moins significatif (0,63).

COLWELL et Coll. concluent donc que pour une modification donnée de la glycémie, l'augmentation de la sécrétion d'insuline est linéaire et nettement supérieure chez les sujets normaux en comparaison aux prédiabétiques et aux diabétiques.

Ils en déduisent que les cellules B pancréatiques des prédiabétiques et des diabétiques non obèses ont une sensibilité diminuée à la stimulation glucosée, et qu'il est de plus probable que chez les diabétiques non obèses l'insuline sécrétée est moins efficace pour faire baisser la glycémie (antagonistes, défauts de l'insuline immuno-réactive ?).

CHAPITRE II

PROPOSITION DE LA METHODE

Nous avons repris un mode d'expression identique chez l'enfant, pratiquant une HGP orale avec dosage de l'insuline immuno-réactive, et calculant la droite de régression pour des valeurs de la glycémie et de l'insulinémie jusqu'à la quatrième heure.

1. MATERIEL

Nous avons pratiqué cette épreuve principalement chez des enfants normaux, des obèses normaux et des diabétiques insulino-dépendants.

11. Les témoins normaux (non obèses) : 8 sujets :

Ce sont des sujets de taille et de poids normaux pour leur âge, ne s'écartant pas plus de 0,5 déviation standard des valeurs normales des tables du Centre International de l'Enfance (M. SEMPE et G. PEDRON). Le poids est calculé en DS par rapport à la taille.

Ces enfants étaient hospitalisés pour des affections mineures, mais ne présentaient aucun trouble de la glycorégulation et n'avaient aucune hérédité diabétique connue ; ils avaient recouvré une santé normale au moment des épreuves.

12. Obèses normaux : 10 sujets :

- . glycémie à jeun inférieure à 1 g/l.
- . glycémie maximale au cours de l'épreuve inférieure à 1,60 g/l.
- . glycémie au bout de deux heures d'épreuve inférieure à 1,20 g/l.
- . poids supérieur à 2 DS par rapport à la taille.

13. Diabétiques : 13 sujets :

Ce sont des enfants présentant tous les critères d'un diabète maigre :

- . glycosurie le matin à jeun.
- . glycémie le matin à jeun supérieure à 1,20 g/l.
- . les épreuves ont été faites avant traitement à l'insuline.

2. PROTOCOLE

Epreuve d'exploration de la sécrétion d'HGH, d'insuline et de cortisol.

Les trois jours précédents l'épreuve : on donnera un régime comportant 3.000 calories par 1,73 m² de surface corporelle avec 50% de glucides.

Sujet à jeûn :

- . temps - 1 h 30 :
mise en route d'une perfusion de sérum salé isotomique pour entretenir la veine (15 à 18 gouttes par minute).
- . temps 0 :
 - première prise de sang pour HGH, insuline et cortisol : 10 ml sur tube spécial avec héparine sèche, à porter au plus tôt au laboratoire des hormones polypeptidiques car il doit être mis dans la glace et centrifugé immédiatement.
 - prise de sang pour glycémie : 1 ml sur tube spécial pour dosage par glucose-oxydase : à porter immédiatement à la Pharmacie.

Administration par voie orale du glucose :

- enfants de 0 à 6 mois : 3 grammes par kilo de poids
- enfants de 6 à 12 mois : 2,5 grammes par kilo de poids
- enfants de 12 mois à 3 ans : 2 grammes par kilo de poids
- enfants de plus de 3 ans : 4 grammes par kilo de poids.

On continue à maintenir au même rythme la perfusion de sérum salé isotonique jusqu'à la fin de l'épreuve.

- . temps + 15 minutes (après charge en glucose) :
par robinet à 3 voies (à chaque prise de sang):
 - prise de sang pour HGH, insuline et cortisol (10 ml sur héparine sèche)
 - prise de sang pour glycémie
- . temps + 30 minutes (après charge en glucose) :
 - prise de sang pour HGH, insuline et cortisol
 - prise de sang pour glycémie
- . temps + 45 minutes :
 - prise de sang pour HGH, insuline et cortisol
 - prise de sang pour glycémie

- . temps + 60 minutes :
 - prise de sang pour HGH, insuline et cortisol
 - prise de sang pour glycémie
- . temps + 90 minutes :
 - prise de sang pour HGH, insuline et cortisol
 - prise de sang pour glycémie
- . temps + 2 h 30 :
 - prise de sang pour HGH, insuline et cortisol
 - prise de sang pour glycémie
- . temps + 3 h 30 :
 - prise de sang pour HGH, insuline et cortisol
 - prise de sang pour glycémie
- . temps + 4 h :
 - prise de sang pour HGH, insuline et cortisol
 - prise de sang pour glycémie

L'enfant devra ensuite manger.

Si possible, éviter de repiquer l'enfant en cours d'épreuve.

Interprétation :

- . pic de l'insuline maximum à 30, 45 ou 60 minutes
- . pic de l'HGH et du cortisol à 3 h 30 ou 4 h.

L'épreuve est pratiquée, soit lors d'une consultation (avec convocation) soit lors d'une hospitalisation dans le service.

Les enfants sont pesés, mesurés, examinés puis installés dans un lieu calme où seront réalisées les prises de sang. L'épreuve est assez longue puisqu'elle dure plus de cinq heures.

3. METHODE DE DOSAGE

31. Pour le dosage de la glycémie nous utilisons la méthode enzymatique à la glucose-oxydase de HUGETT et Coll. (8), donnant des résultats inférieurs à ceux obtenus par la méthode oxydo-réductrice de SOMOGYI-NELSON.

32. Le dosage de l'insulinémie est pratiqué par la méthode radio-immunologique de HALES et RANDLE (9).

Le sang est recueilli sur héparine sèche et mis sur la glace fondante puis centrifugé immédiatement. Les plasmas sont stockés à - 20° C. La technique utilisée est celle avec double anticorps, marquage à l'iode radioactive, présentée dans la trousse AMERSHAM, référence I.M. 39.

4. EXPRESSION DES RESULTATS

En nous référant principalement aux travaux de COLWELL et Coll. nous avons cherché à établir l'existence d'une liaison directe entre une variable contrôlée, la glycémie, considérée comme la cause, et dont l'effet serait la variation de l'insulinémie, sans tenir compte de l'horaire des prélèvements (simultanés pour la glycémie et l'insulinémie).

Statistiquement ce problème correspond à la régression de y (insulinémie) en fonction de x (glycémie). Nous pouvons alors calculer deux paramètres (D.SCHWARTZ) (10) :

1) Le coefficient de liaison

il est improprement appelé coefficient de corrélation, (utilisé seulement lorsque des variables sont aléatoires) ; il caractérise la valeur de la liaison :

$$r = \frac{\sum (x - \bar{x}) (y - \bar{y})}{\sqrt{\sum (x - \bar{x})^2 \sum (y - \bar{y})^2}}$$

Afin de conserver toute rigueur à notre étude, il faut apporter ici une précision importante : le système de référence classique (table de r) n'est pas utilisable, car nous étudions les variations de caractères quantitatifs appartenant à un même sujet et non pas à une population statistique de sujets.

Nous avons donc calculé la valeur moyenne des coefficients obtenus dans notre étude :

Le coefficient r est toujours calculé à partir de 9 points et nous adopterons pour limite inférieure de signification :

$$r \geq \bar{r} - 2 \sigma_r$$

$\bar{r}$ = moyenne des coefficients

$2 \sigma_r$ = écart type

Ce coefficient est un coefficient intra-sujet caractéristique de la régression de y en x pour chaque sujet.

- 2) Lorsque la liaison est significative, on peut représenter la régression sous la forme d'une droite de type $y = ax + b$ dans la population de mesures provenant des données observées.

Cette droite de régression peut être caractérisée par sa pente a lorsque la valeur de r est trouvée supérieure à $\bar{r} - 2 \sigma_r$ pour un sujet donné.

$$a = \frac{\sum x - \bar{x} \sum y - \bar{y}}{\sum (x - \bar{x})^2}$$

a est la pente de la droite de régression de y en x , exprimée en micro-unités d'insuline par gramme de glucose ($\mu\text{U/g}$)

Notre étude limitant les valeurs de x , nous délimitons donc un segment de droite, les valeurs extrêmes étant données par les valeurs de la glycémie la plus basse et la plus haute au cours de l'épreuve.

5. RESULTATS

51. Glycémies et insulinémies : tableau I, figures 4 et 5.

a) témoins :

nous retrouvons les valeurs données par DRASH et Coll. (11 - 12) PICKENS et Coll. (13) qui ont utilisé des protocoles et des techniques identiques aux nôtres.

Les valeurs de la glycémie sont très comparables à celles obtenues par LESTRADET (14) pour des enfants d'un âge supérieur à trois ans. Nos écarts-types sont plus élevés mais nous n'avons que peu de témoins. Il faut cependant noter le chiffre un peu bas à 3 heures, se situant toutefois dans des limites normales.

Quant aux insulinémies, en comparaison à un autre groupe de témoins proposés par TELL (15), nos résultats sont un peu supérieurs mais le jeu des écarts-types permet de les situer dans des limites normales.

b) les obèses normaux :

Nous les avons retenus sur les critères de FAJANS et CONN (16) qui sont moins sévères que d'autres : JOSLIN (18), JACKSON (19).

Les glycémies de ces enfants d'âge supérieur à 3 ans sont encore dans les limites des chiffres donnés par LESTRADET pour les enfants normaux d'âge comparable, jusqu'à 90 mn. Il existe ensuite une stagnation de la courbe (glycémie à 1,02 g/l à 2 heures 30) pour un retour à des chiffres comparables aux témoins seulement à 4 heures.

Les insulínémies : leur niveau de départ est légèrement augmenté (24 μ U/ml), le pic est très élevé à 45 mn (176 μ U/ml) et ne revient pas au niveau de départ à la quatrième heure, restant à 30 μ U/ml, en rapport avec la persistance du stimulus glycémique.

c) Les diabétiques :

Les valeurs moyennes de la glycémie dans ce groupe sont sans surprise :

- . glycémie à jeun supérieure à 2 g/l.
- . pic glycémique retardé à 90 mn (4,20 g/l).
- . retour très lent au taux de départ.

Les valeurs de l'insulínémie chez ces témoins diabétiques non traités à l'insuline, sont constantes avec une moyenne de 20 μ U/ml, paraissant complètement indifférentes à la stimulation glycémique.

52. La corrélation :

Ce paramètre apprécie la qualité de l'ajustement de la réponse insulínique au facteur glycémique.

- a) La définition du coefficient minimal valable pour notre étude : r a été calculé sur les 18 sujets témoins (normaux et obèses) selon la valeur $r \gg \bar{r} - 2 \sigma r$, et nous avons obtenu la valeur de 0,643.

Nous admettrons donc comme significative toute régression ayant un coefficient supérieur ou égal à 0,643.

b) Les témoins normaux non obèses :

Près de 90% ont un coefficient nettement supérieur à 0,643 confirmant bien l'excellente linéarité de la régression.

TABLEAU I

	0	5	10	15	30	45	60	90	2 h	2 h 30	3 h	3 h 30	4 h
gly. sujets témoins	0,81	0,87	0,96	1,10	1,24	1,21	1,16	1,11	0,89	0,82	0,88		
	0,02	0,05	0,05	0,06	0,06	0,08	0,07	0,06	0,08	0,09	0,06		
	16	25	36	60	57	62	61	50	28	23	19		
obèses normaux	1,5	4	7	16	11	10	11	8	5	4	3		
	0,79			0,99	1,32	1,27	1,22	1,15		1,02		0,91	0,88
	0,04			0,05	0,07	0,07	0,09	0,07		0,04		0,07	0,06
diabétiques	24			78	157	176	130	97		85		45	30
	3			14	29	42	20	9		7		7	5
	0,34				3,10		3,42	4,36	4,21		3,51		
ins.	0,14				0,22		0,26	0,28	0,24		0,21		
	22				21		21		21		20		
	1				6		4		5		2		

Glycémies et insulinémies immuno-réactives moyennes obtenues au cours d'épreuves d'hyperglycémie provoquée par voie orale chez :

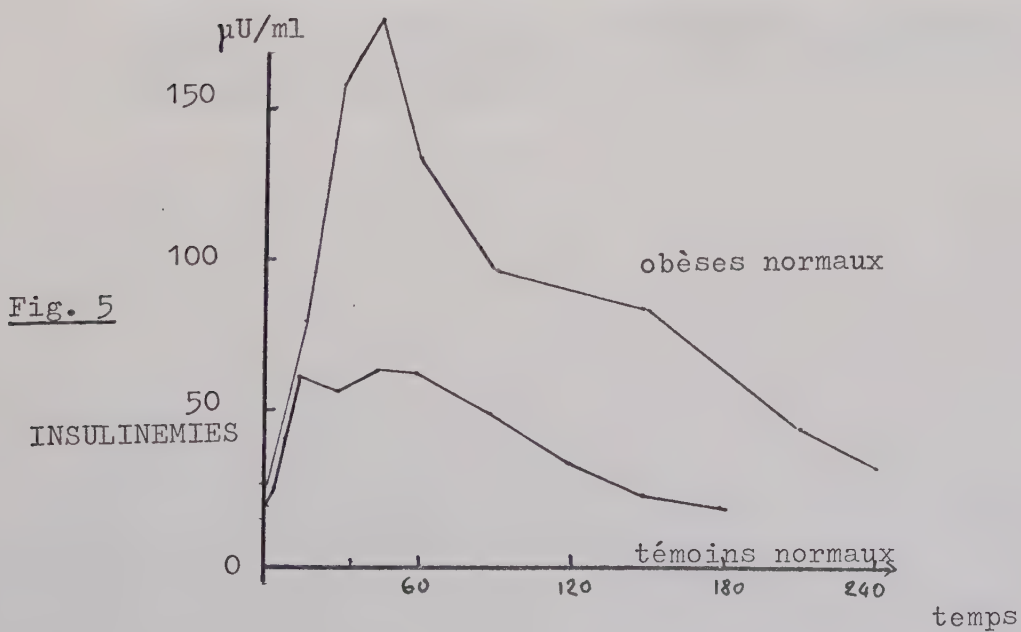
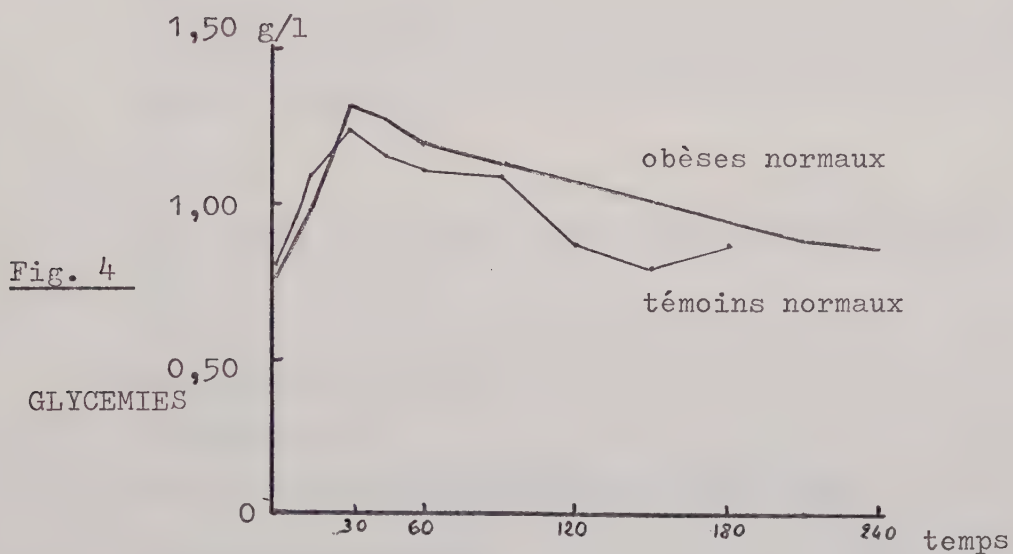
- . 8 sujets témoins
- . 10 obèses normaux
- . 13 enfants diabétiques

Les glycémies sont en gramme par litre ($\pm$ écart à la moyenne)

Les insulinémies sont en micro-unités par ml ($\pm$ écart à la moyenne)

TABLEAU II

Echantillons	Moyenne des pentes des sujets ayant un $r \geq 0,643$	% de corrélations significatives $r \geq 0,643$
Témoins normaux	106 ± 16	90 %
Obèses normaux	281 ± 30	100 %
Enfants diabétiques	2	8 %



c) Les obèses normaux :

100% ont un coefficient supérieur à 0,643.

d) Les diabétiques insulino-dépendants :

Moins de 10% ont un coefficient significatif.

A ce sujet, nos résultats diffèrent peu de ceux de COLWELL (7) qui cite 6 sujets témoins sur 7 ayant une corrélation significative, et qui remarque une perte de la corrélation chez les diabétiques, notamment les obèses diabétiques adultes, qui présentent un hypoinsulinisme.

Il faut préciser ici que notre méthode de dosage (HALES et RANDLE) à la différence de celle de YALOW et BERSON, utilisée par LESTRADET ne permet pas de détecter l'absence d'insuline chez les diabétiques insulino-dépendants.

53. La pente :

La moyenne des pentes de chaque groupe de sujets étudié est présentée dans le tableau II :

. sujets témoins normaux : 106 ± 16

. obèses normaux : 281 ± 30

. diabétiques : 2

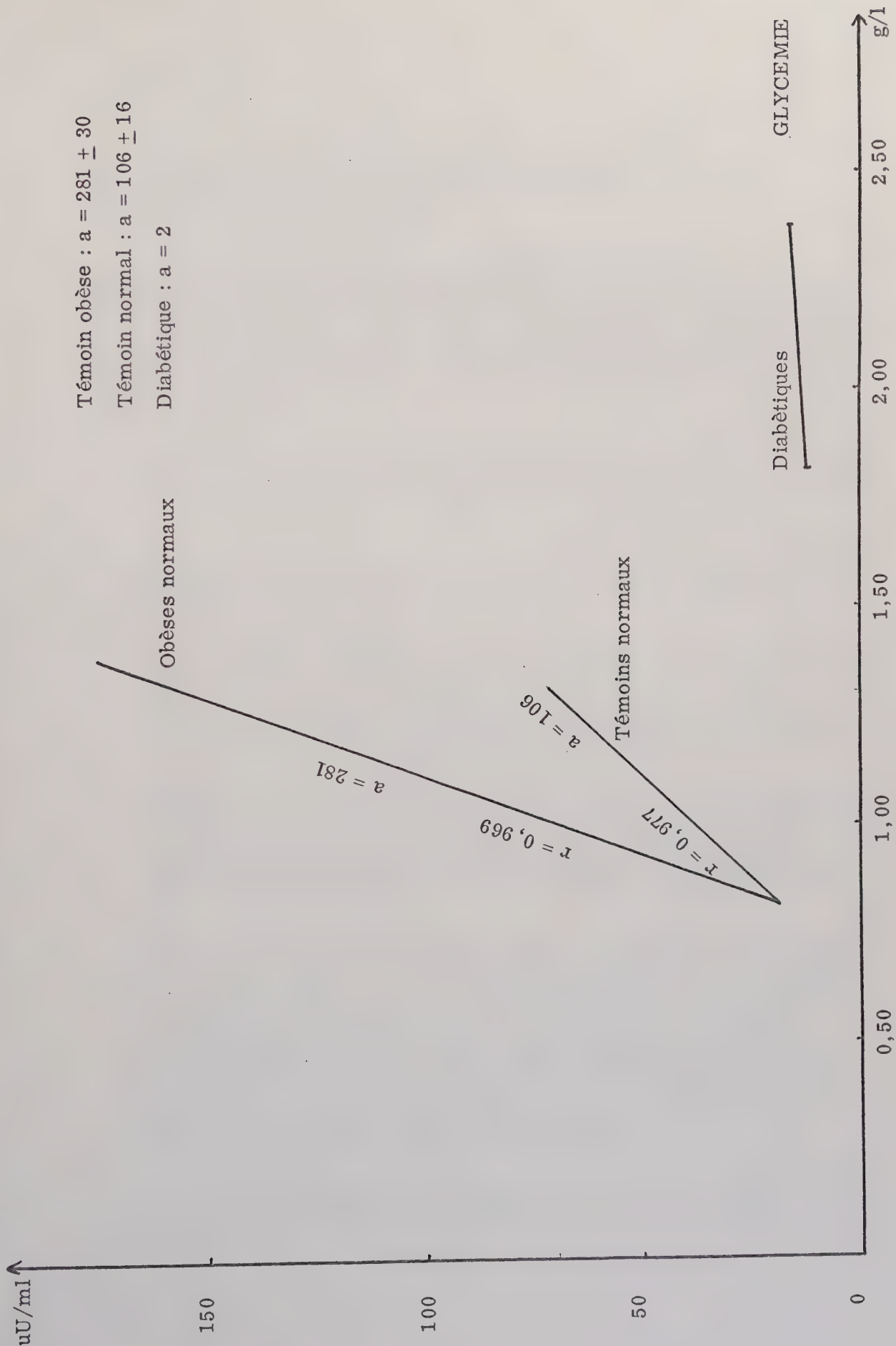
en micro-unités d'insuline par gramme de glucose.

54. La droite de régression :

Si la liaison est significative, la représentation de la liaison est une droite dont nous définissons un segment, puisque les valeurs de la glycémie sont limitées (figure 6).

INSULINE

Figure 6 : DROITES DE REGRESSION



CHAPITRE III

CONCEPTIONS ACTUELLES SUR LA SECRETION D'INSULINE FIXATION SUR LES RECEPTEURS DE L'INSULINE PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABETE

Toutes les études sur la régulation glycémique ont prouvé depuis HOUSSAY (20) que le glucose sanguin était l'excitant direct et spécifique de la sécrétion d'insuline, de même que d'autres sucres : le fructose (21) le mannose (22) le ribose (23) le xylitol (24). Les travaux les plus récents n'en sont que la confirmation à un stade pratiquement moléculaire (CERASI : 25 - 26).

- B . Le glucose est le principal facteur à l'origine de la sécrétion d'insuline Il stimule cette sécrétion en plusieurs phases (GERICH : 27 - 28 - 29) (CERASI : 30) de même qu'il inhibe la sécrétion de glucagon.

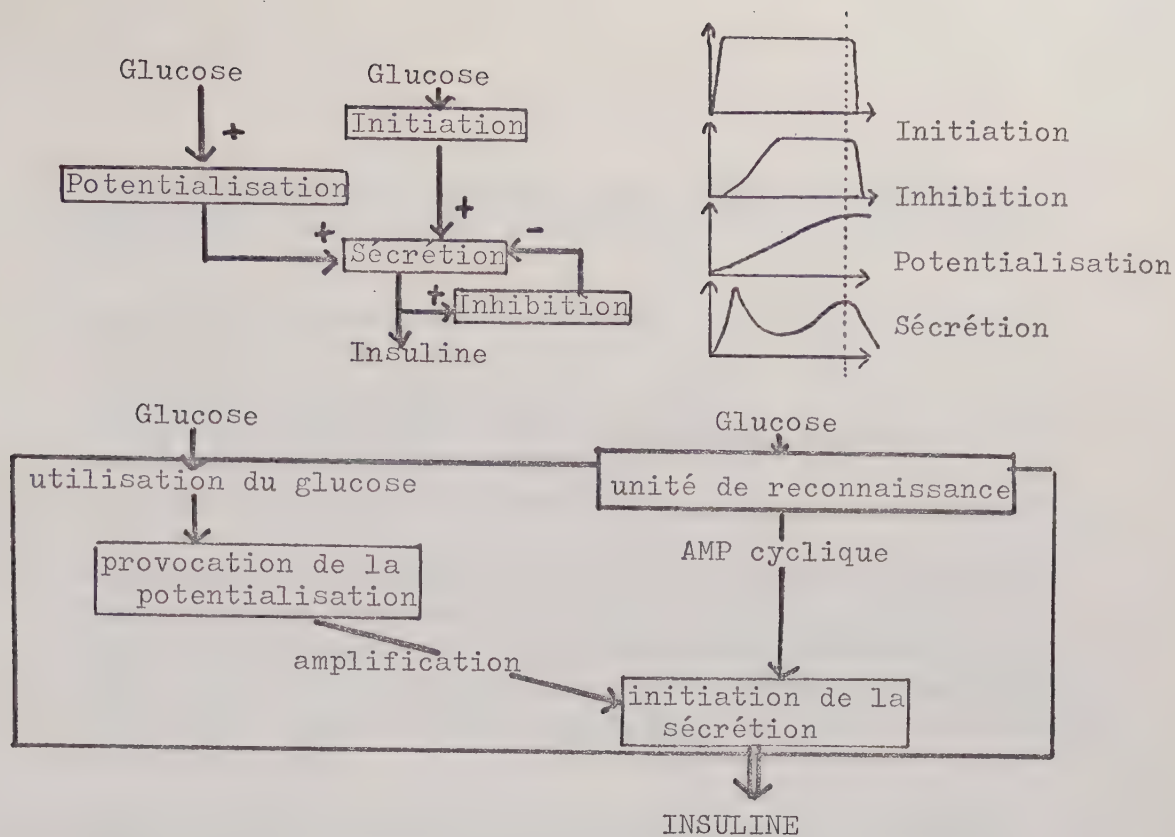
Une réponse biphasique est retrouvée systématiquement (CERASI 1973) et représente une caractéristique intrinsèque de la cellule B. Deux théories ont été proposées :

- . CERASI (1967), GRODSKY (1970) et MALAISSE (1974) (31) invoquent l'existence de 2 compartiments, représentant 2 unités fonctionnelles distinctes : la première de taille limitée réagirait très rapidement en déversant l'insuline dans l'espace extra-cellulaire, la seconde de grande capacité assurerait la sécrétion tardive.
- . CERASI et Coll. ont proposé un modèle mathématique (25) un peu différent, puisqu'il élimine les deux compartiments mais évoque la présence de boucles de feed-back positif et négatif, répondant à des vitesses différentes ce qui expliquerait la courbe diphasique dans le temps (figure 7).

Ces auteurs ont tracé la courbe de réponse de l'insuline à l'élévation du glucose : il s'agit d'une courbe sigmoïde (figure 8) en coordonnées semi-logarithmiques (souvent retrouvée en biologie). Cette courbe en coordonnées simples (figure 9) est la succession de segments de droite de pentes différentes, et l'on peut remarquer que la réponse est pratiquement linéaire pour des glycémie de 0,80 g/l à 3 g/l. La pente est plus élevée pour des valeurs de 0,50 à 0,80 g/l et plus faible pour les glycémies inférieures à 0,50 g/l.

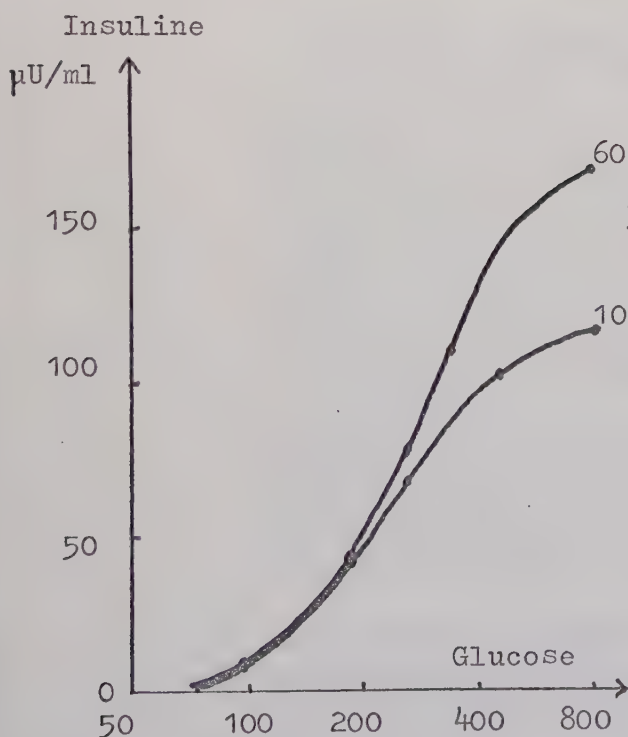
Par ailleurs, la diminution de la glycémie provoque non seulement une baisse de la sécrétion d'insuline, mais aussi une sécrétion de glucagon (32).

Fig. 7



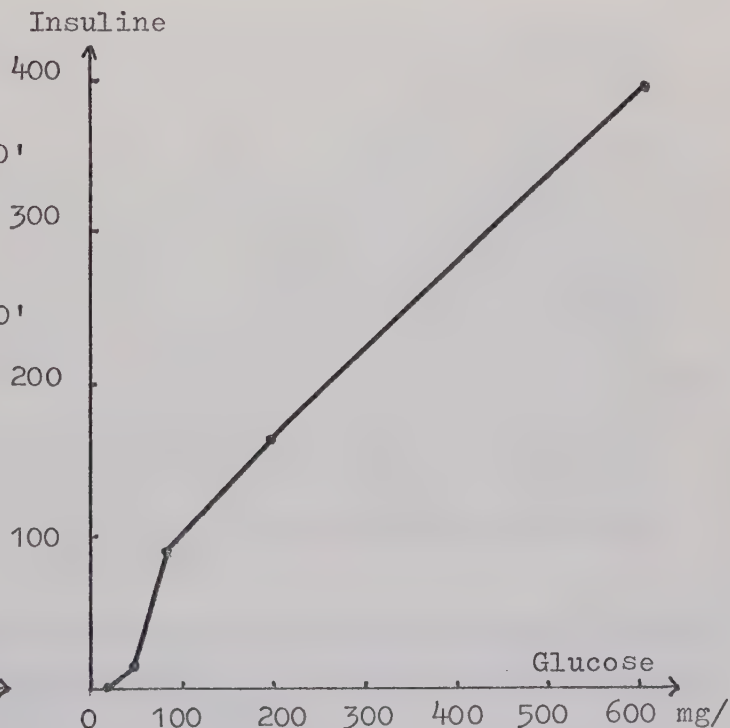
Hypothèse de la reconnaissance du glucose par les cellules B
d'après CERASI (25)

Fig. 8



Sécrétion d'insuline à la perfusion IV de glucose. Similitude entre la réponse précoce (10') et tardive (60')

Fig. 9



Variation de la concentration du glucose et sécrétion d'insuline: la fonction n'est pas linéaire.

d'après CERASI (26)

Cependant le glucose n'assure pas seul la sécrétion de l'insuline surtout dans la phase rapide : d'autres facteurs interviennent ici comme :

- . les facteurs nerveux (33 - 34 - 35 - 36)
- . le glucagon (37 - 38)
- . la gastrine (39 - 40 - 41)
- . les hormones gastro-intestinales et hypothalamiques (42 - 43 - 44)
- . les acides gras (141 - 142 - 143 - 144 - 145)
- . l'arginine (45 - 46 - 47 - 48 - 49)

Ces facteurs sont capables d'induire une petite sécrétion d'insuline à eux seuls mais leur action est bien plus efficace en présence de faibles concentrations de glucose. Il faut insister d'ailleurs sur l'action in vivo de ces autres stimuli, modifiant la sécrétion d'insuline, alors que les concentrations du glucose sont insuffisantes pour le faire. (GERICH 1976 : 50)

Le point très discuté actuellement (GERICH : 50) et qui n'est pas parfaitement résolu, réside dans le mode d'action du glucose :

- . soit la molécule propre de glucose agit sur un récepteur de membrane
- . soit la molécule de glucose est métabolisée à l'intérieur de la cellule B avant de provoquer une sécrétion d'insuline.

Il existe de nombreuses preuves indirectes en faveur de l'existence d'un gluco-récepteur membranaire notamment la modification de la membrane avec des enzymes (51 - 52) ou des agents de surface possédant des groupes sulfhydriles actifs (53) permettent d'augmenter ou de diminuer la sécrétion d'insuline à la stimulation glycémique ; d'autres sécrétagogues de l'insuline peuvent agir sans entrer dans la cellule B (54) ; il semble par ailleurs, exister une action prépondérante de l'isomère α du glucose qui stimulerait bien plus fortement les deux phases de la sécrétion d'insuline que l'isomère β , évoquant donc l'existence d'un récepteur spécifique de l' α -glucose (55 - 56 - 57). Une preuve directe de l'existence d'un gluco-récepteur a été entrevue lors d'une expérimentation dans laquelle le glucose, le mannose, le fructose changent l'absorption en U.V. d'une portion de membrane purifiée de cellules B, alors qu'on ne l'observe pas avec des sucres inactifs sur la sécrétion d'insuline (58).

Quant au mécanisme par lequel le glucose entraîne l'arrêt de sécrétion du glucagon, il est actuellement inconnu, mais semble faire intervenir une liaison entre la cellule B et la cellule A.

2. Il faut insister sur le rôle des hormones gastro-intestinales in vivo et par conséquent lors d'une stimulation par voie orale.

En effet, la réponse insulinique est bien supérieure lors de l'administration orale de glucose, que lors d'une perfusion intra-veineuse.

- . La gastrine, la sécrétine, la pancréozymine stimulent la sécrétion d'insuline in vitro en présence toutefois de glucose (59 - 60)
- . In vivo ces mêmes hormones permettent d'abaisser la concentration seuil de glucose nécessaire à la sécrétion d'insuline, et augmentent de ce fait la réponse insulinique à la stimulation glucosée.
- . In vivo, la gastrine est active à dose physiologique (61) mais des études récentes laissent penser que la gastrine est la pancréozymine ne sont pas des facteurs très importants dans l'augmentation de la sécrétion d'insuline après un repas (50).
- . En revanche la réponse insulinique après un repas semble bien plus dépendre de peptides (dont les effets sont incomplètement précisés actuellement) tels que l'entéroglucagon (62), le peptide intestinal vasoactif (VIP : 63), le GIP (64), et "l'insuline releasing peptide" (65).
- . A l'opposé, gastrine pancréozymine et sécrétine ne semblent pas avoir d'action directe sur la sécrétion du glucagon chez l'homme (50).

On peut donc penser que l'ingestion de glucose déclenche chez l'homme au niveau du gastro-duodénum, la libération de substances ou d'hormones capables de stimuler la sécrétion d'insuline, lors d'un repas. Une quantité appréciable d'insuline arrive donc à la cellule hépatique avant la vague d'hyperglycémie et déclenche la synthèse de glucokinase dans la cellule hépatique, enzyme principal de la glycogénèse hépatique (REYES-LEAL 66) car en l'absence de ce mécanisme le sujet présenterait une hyperglycémie précoce, entravant la synthèse du glycogène, (catalysée par la glycogène-synthétase, autre enzyme fondamentale de la glycogénèse.

3. Le rôle du foie nous semble aussi important à préciser.

Le foie représente le "volant régulateur" de la glycémie par sa réserve glycogénique qui assure la régulation glycémique en période post-prandiale, relayée ensuite par la néoglycogénèse à partir des réserves protidiques et lipidiques.

Il existe donc une prise en charge immédiate du glucose par le foie, après un repas ou la prise de glucose oral :

- . BERNIER et PAUPE (67) ont montré que lors de l'ingestion de 50 g de glucose, 20 g étaient retenus par le foie.

- . Cette prise en charge par le foie dépend de la quantité ingérée : l'administration de glucose entraîne une diminution et éventuellement une suppression de la sortie de glucose hépatique : la balance hépatique du glucose devient positive. Ce stockage va de 78% de la charge glucosée en cas d'apport faible à 25% en cas d'apport important (MADISON : 68).

Donc un apport modéré donne priorité au stockage par le foie (par rapport au tissu adipeux ou à l'utilisation musculaire). Cette remarque a son importance particulièrement chez l'enfant comme nous le verrons plus loin.

Cette fonction est insulino-dépendante (68), l'insuline active la gluco-kinase qui permet le transport du glucose sans inhibition par l'accumulation du produit terminal (le G-6-P).

4. A l'extrémité de la chaîne : les récepteurs de l'insuline sont les organes effecteurs.

Il s'agit d'un problème d'actualité car le système de liaison insuline-récepteur permet une approche toute particulière de la relation structure-activité de la molécule hormonale.

Le récepteur de l'insuline n'a pas été isolé en tant qu'entité physio-chimique, mais on le définit par ses caractéristiques fonctionnelles (P. FREYCHET : 69) :

- 1) il existe des sites de liaison hautement spécifiques de l'insuline.
- 2) ils sont en nombre fini : la liaison est saturable.
- 3) cette liaison insuline-récepteur est rapide et réversible.
- 4) les sites sont localisés sur la membrane plasmique des cellules cibles.
- 5) la liaison de l'hormone peut être articulée avec son effet biologique.

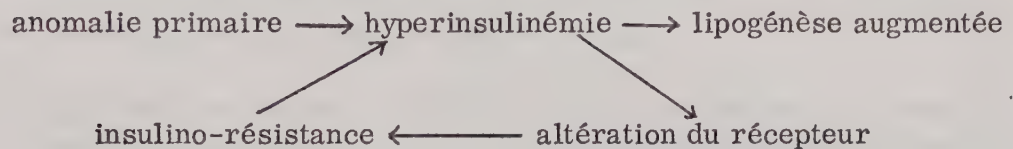
Donc, toute altération du récepteur permet d'approcher la pathogénie et la physiopathologie de certains syndromes et permet d'étudier les mécanismes régulateurs du récepteur.

En ce sens, une étude chez la souris obèse ob/ob, a permis de mettre en évidence une anomalie de liaison de l'insuline sur ses récepteurs au niveau du tissu adipeux (70 - 71 - 72), du foie (73) du muscle cardiaque (69) et des lymphocytes thymiques. De cette étude il découle que l'insuline endogène est susceptible de moduler in vivo son propre

récepteur par 2 mécanismes :

- 1) en agissant sur le nombre des sites récepteurs,
- 2) en modifiant l'affinité du récepteur à l'insuline par l'intermédiaire d'une coopération négative entre les sites.

Donc une élévation chronique, même de durée assez brève de l'insulinémie (74) pourrait entraîner à la fois une diminution du nombre des sites et une baisse de l'affinité pour l'hormone (69). L'élément physiopathologique central apparaît être l'hyperinsulinisme, et l'altération du récepteur représenterait l'un des mécanismes par lesquels l'hyperinsulinisme chronique est susceptible d'engendrer une insulino-résistance, cette dernière aggravant encore l'hyperinsulinémie, véritable cercle vicieux (FREYCHET).



Chez la souris obèse, la correction de l'hyperinsulinisme rompt le cercle vicieux.

Il faut apporter trois remarques (FREYCHET) :

- 1) l'anomalie peut siéger au delà de l'interaction hormone-récepteur, en dépit donc d'un nombre suffisant de récepteurs (75).
- 2) d'autres facteurs que le récepteur peuvent altérer l'interaction hormone-récepteur : l'acidose par exemple.
- 3) la régulation du récepteur n'obéit vraisemblablement pas à un mécanisme univoque : tous les degrés d'hyperinsulinisme n'affectent pas les récepteurs de la même façon (BROER-FREYCHET).

Il faut signaler à ce sujet la possibilité d'étudier l'interaction insuline-récepteur au niveau de certains tissus humains :

- . lymphocytes (76 - 77 - 78)
- . monocytes (79)
- . adipocytes isolés (80 - 81)

5. Cette connaissance approfondie des récepteurs permet de soulever un problème fondamental : l'activité biologique est-elle correspondante à l'activité immunologique ?

- . l'affinité de la liaison insuline-récepteur est directement proportionnelle à la puissance biologique de l'insuline in vitro (82 - 83 - 84 - 85 - 86).
- . l'aptitude de la molécule à induire une coopération négative entre les sites récepteurs implique des régions de la structure distinctes de celles responsables de la liaison et de l'activité biologique (87), l'étude de la liaison au niveau du récepteur est donc une méthode bien supérieure au simple dosage radio-immunologique.
- . les substances insuline-like réagissent avec les récepteurs de l'insuline d'une manière proportionnelle à leur puissance biologique (88).
- . la réactivité immunologique de la proinsuline ou apparentés est accrue dans certains états pathologiques (89 - 90 - 91), or la réactivité de la proinsuline avec des anticorps anti-insuline est beaucoup plus grande que sa puissance biologique réelle.

Cette dernière remarque pose donc un des problèmes principaux du dosage de l'insuline par la méthode radio-immunologique : dose-t-on l'insuline biologiquement active ?

De nombreux auteurs ont relevé une activité immunologique différente de l'affinité de liaison et de l'activité biologique, nette surtout pour la proinsuline (FREYCHET).

6. Physiopathologie actuelle du diabète et du prédiabète :

SELTZER (1) à la suite de son étude, suggère que dans le diabète, le trouble siège au niveau du transport du glucose dans la cellule, que ce soit dans la cellule B pour stimuler la production d'insuline ou dans les cellules périphériques pour l'utiliser comme substrat énergétique. Il ne s'agit cependant que d'une hypothèse. L'auteur pense aussi que les hormones gastro-intestinales jouent un rôle particulier dans le diabète, leur absence ou leur déficience ne déclenchant pas la sécrétion initiale d'insuline. Cette idée est défendue aussi par REYES-LEAL et Coll. (66).

CERASI et LUFT (30) situent plus précisément le trouble au niveau de la transmission de l'information dans la cellule B : il s'agirait d'une petite modification au niveau du système de détection de l'hyperglycémie. En dépit de son caractère limité ce défaut siégeant en position absolument stratégique, peut provoquer un important retard dans la boucle de régulation de la glycémie (même s'il ne s'agit que d'une baisse de la sensibilité au glucose).

GERICH et Coll. (50) estiment que le trouble siège aussi au niveau de la sécrétion du glucagon, (élevé dans le diabète).

La sécrétion d'insuline est trouvée diminuée dans le diabète par tous les auteurs : CERASI (92) KIPNIS (93) SIMPSON et GRODSKY (94), (95 - 96), mais l'existence de diabétique ayant une réponse diminuée à la stimulation glucosée mais ayant encore une sensibilité à d'autres sécrétagogues (tolbutamide, arginine, isoprotérénol : 97 - 98), montre qu'il existe bien un défaut de fonctionnement de la cellule B se manifestant par une hyposensibilité spécifique au glucose. Un tel défaut explique bien la réponse diminuée aux stimuli qui nécessitent la présence de glucose : sulfonyl-urée, amino-acides, acides gras, hormones gastro-intestinales (GERICH : 50). L'auteur localise le trouble au niveau de la reconnaissance par la cellule B du stimulus glucose (défauts du système adényl-cyclase-cAMP-calcium-microtubules) ce qui peut donner lieu à différentes formes de diabète.

Ils retrouvent aussi une hyperglucagonémie rapide absolue ou relative, dans le diabète juvénile comme dans le diabète gras, ce qui contribue à la réponse glycémique excessive après un repas. Chez le diabétique cette réponse apparaît même s'il existe une insulïnémie normale ou élevée. Les expérimentations tendent à prouver qu'il existe aussi un trouble de la cellule A au glucose (99).

LESTRADET a par contre souligné la possibilité d'une atteinte double dans le diabète (118) :

- . soit au niveau des ilots B du pancréas :
 - réduction du nombre de cellules B entraînant une diminution de la sécrétion d'insuline.
 - atteinte propre de la cellule qui répond moins bien à l'incitation glucidique.
- . soit au niveau des récepteurs de l'insuline, à la périphérie :
 - ralentissement du métabolisme énergétique intra-cellulaire du glucose, d'où augmentation du glucagon.
 - obstacle à l'action de l'insuline au niveau de la membrane cellulaire.

De nombreux auteurs ont insisté sur ce point (119 - 120 - 121), ce sujet est d'ailleurs d'actualité, notamment par l'étude des récepteurs de l'insuline sur les lymphocytes et monocytes circulants (FREYCHET).

LESTRADET a proposé une classification des hyperglycémies sur des critères biologiques et cliniques :

- 1) hyperglycémie insulino dépendante (HID) :
maladie endocrinienne liée à une insuffisance quantitative d'une insuline normale (atteinte au niveau des îlots B).
- 2) hyperglycémie non insulino dépendante (HNID), mais avec glycémie de base sensiblement normale, se manifestant lors de la surcharge en glucose ; le pancréas n'est pas touché, le métabolisme cellulaire est intact, seul serait perturbé le transport du glucose au travers de la membrane des cellules insulino dépendantes :
hyperglycémie avec surcharge, hyperinsulinisme, avec ou sans obésité (réversible souvent avec la baisse du poids).
- 3) HNID avec perturbation cellulaire générale notamment au niveau du pancréas : altération de la machinerie enzymatique (potassium, néphrite chronique, vieillissement cellulaire).
- 4) hyperglycémie avec glycémie de base augmentée, insuline normale diminuée, de façon transitoire ou chronique, liée à des perturbations circulatoires, traumatiques, infectieuses ou autres (centres régulateurs hypothalamiques). Le tableau peut être rendu plus complexe par l'existence d'une hypersecrétion d'adrénaline.

Donc, la pathogénie du diabète est orientée actuellement vers une atteinte de la cellule B ou vers une atteinte des récepteurs périphériques au niveau des cellules insulino dépendantes ; l'existence d'une insuline anormale dans le diabète, n'est pas élucidée, mais n'est pas au centre des recherches actuelles.

CHAPITRE IV

DISCUSSION

1. Approximation de la méthode :

Notre méthode est la représentation statistique d'un phénomène physiologique : l'élévation de la glycémie entraîne une sécrétion d'insuline, réagissant elle-même sur la glycémie du fait de l'ensemble des mécanismes régulateurs mis en jeu et tendant à ramener la glycémie à la normale.

Comme toute méthode statistique, il faut pouvoir l'employer : nous recherchons la relation existant entre x , dose de glucose dans le sang circulant, et y , quantité d'insuline dans le même échantillon : les deux variables étudiées jouent donc un rôle dissymétrique.

11. En effet, x , la glycémie, prend des valeurs indirectement contrôlées et n'est pas une variable aléatoire : LESTRADET (14) a montré que la répartition de la glycémie n'obéit pas directement à une loi de GAUSS, mais qu'il faut la transformer en logarithme pour obtenir une distribution normale.

Le dosage de la glycémie nous permet de considérer x comme une variable contrôlée, non aléatoire, antérieure à la modification de l'insulinémie, y , mais étant la cause de l'effet direct sur l'insulinémie.

Il s'agit par définition d'un problème de régression : nous calculons la régression de y en fonction de x (SCHWARTZ : 10).

On ne parle de corrélation que dans le cas précis où les deux variables sont entièrement aléatoires par leur nature et leur distribution. On préfère souvent employer ce mot corrélation car il est plus imagé.

12. Si l'on considère les travaux effectués à ce sujet :

LERNER et PORTE (100) sur un échantillonnage de 40 sujets ont relevé :

- . une excellente "corrélation" entre la dose de glucose administrée par voie veineuse et la glycémie.
- . une excellente "corrélation" entre la dose de glucose et l'élévation de l'insulinémie.
- . une excellente "corrélation" entre la dose de glucose, la réponse insulinaire et la disparition du glucose sanguin.

COLWELL (7) sur une étude identique, portant sur les 36 premières minutes d'une HGP, retrouve un coefficient de liaison extrêmement significatif entre l'élévation de la glycémie et celle de l'insulinémie.

13. Dans les limites des glycémies considérées dans notre épreuve, la sécrétion de l'insuline par le pancréas est linéaire à la stimulation glucosée, ce qui n'est pas le cas pour des glycémies plus hautes ou plus basses (CERASI - 26)

2. Les causes d'erreur :

La revue de la littérature nous permet d'insister sur cinq points qui nous semblent fondamentaux pour assurer notre méthode d'investigation :

- 1) le glucose sanguin est le stimulus principal de la sécrétion d'insuline.
- 2) les hormones gastro-intestinales interviennent de façon importante lors d'une HGPO.
- 3) le foie, situé entre la veine pancréatique et les veines périphériques a un rôle particulier.
- 4) les sites récepteurs de l'insuline semblent intervenir par un mécanisme régulateur propre, sur la concentration de l'insuline circulante.
- 5) l'insuline dosée n'est pas forcément l'insuline biologiquement active.

21. Notre méthode utilise à la base une HGPO ce qui nous oblige à admettre certaines causes d'erreur (influence sur les chiffres de la glycémie notamment) :

211. Le régime recommandé les jours précédant l'épreuve n'est pas toujours suivi (régime glucidique non restrictif). Il faut espérer que l'enfant respecte et supporte bien le jeûne de 12 heures précédant l'épreuve.

212. L'enfant présente une sensibilité particulière à l'hypoglycémie donc au jeûne, par insuffisance relative des mécanismes glyco-régulateurs (101 - 102 - 103 - 104).

- . il s'agit d'un organisme en voie de croissance, ce qui implique une utilisation particulière des apports protidiques et donc une utilisation différente du glucose à jeun (glycogénèse).
- . lors du jeûne et surtout s'il se prolonge, les besoins cérébraux en glucose sont assurés de manière prioritaire, les mécanismes hormonaux bloquant l'entrée du glucose dans les cellules périphériques ; il faut rappeler que le poids du cerveau d'un enfant est proportionnellement plus important que chez l'adulte (par rapport à la masse corporelle) : l'enfant a donc des besoins cérébraux plus élevés proportionnellement.

213. Il existe une variation de la tolérance au glucose chez l'homme pendant la journée avec une diminution de la tolérance l'après midi, aussi bien à la stimulation orale que intra-veineuse, remarque faite par de nombreux auteurs (105 - 106 - 107), (épreuve le matin).

Il est prouvé que la réponse insulinique à un repas de même valeur calorique, est plus forte le matin que le soir, (108 - 109) et que les sujets normaux réagissent l'après-midi comme des diabétiques légers : de nombreuses HGPO sont anormales (110) et les HGP intra-veineuses sont toutes de type diabétique ou pré diabétique (111).

La disparition du glucose dans le sang est plus lente l'après-midi (107).

CARROL et Coll. l'ont expliqué par une diminution de la réponse insulinique précoce plus que par une captation anormale du glucose ou de l'insuline par les cellules (il existerait une déficience relative des ilots B en cAMP)

Bien que toutes les HGPO soient pratiquées dans des conditions identiques le matin à jeun, les remarques précédentes laissent une incertitude quant à la réactivité des enfants, même normaux, et imposent la répétition de l'épreuve. Il faut cependant noter que les diabétiques ne présentent pas ces variations journalières (107).

214. On sait depuis longtemps que l'exercice potentialise l'effet de l'insuline, en diminuant la concentration du glucose sanguin (112). D'ailleurs, les diabétiques insulino-dépendants savent qu'un exercice important peut leur causer une hypoglycémie, s'ils n'ont pas réduit leurs doses d'insuline ou s'ils n'ont pas augmenté leurs prises alimentaires.

L'effort augmente l'utilisation du glucose par le muscle. Initialement, l'énergie provient du glycogène musculaire puis le muscle utilise le glucose sanguin (113). Pendant l'effort, la production hépatique du glucose augmente (114 - 115). Après l'effort, il existe chez les sujets normaux, un "rebond" de la glycémie qui est alors inférieure, quelque fois supérieure au niveau précédant l'effort (il y a en effet modification des niveaux sanguins de GH, cortisol et AGL (116) qui peuvent jouer un rôle dans l'augmentation du débit glucosé hépatique).

Il faut préciser ici que chez les diabétiques insulino-dépendants, ce rebond n'apparaît pas : l'insuline est en effet

un puissant inhibiteur de la sécrétion glucosé-hépatique, et ceci, à des concentrations inférieures à celles nécessaires à la captation du glucose par les autres cellules (impossibilité des DID de diminuer, même temporairement leur insuline circulante).

Tout ceci, pour nous inciter à tenir compte du fait que les sujets normaux ou non, s'ils sont par exemple suivis en consultation et ayant une épreuve dans la matinée, auront effectué à jeun un effort musculaire, ce qui pourra, chez certains enfants retentir sur l'état de la régulation glycémique au début de l'examen. Nous essayons d'obtenir un repos de 30 mn à une heure avant l'épreuve.

215. L'intervention du stress, de l'émotion lors de l'épreuve, de la présence à l'hôpital, peuvent aussi avoir des répercussions sur la régulation glycémique.
22. L'insuline dosée est l'insuline immuno-réactive, il faut donc admettre que celle-ci correspond ou reste proportionnelle à l'insuline biologiquement active : cette approximation est faite par tous les auteurs actuellement, mais cette imprécision possible peut avoir d'importantes conséquences dans certains états pathologiques (dosage d'une "proinsuline", très sensible radio-immunologiquement mais biologiquement inactive).
23. Notre méthode, bien que indépendante du temps, utilise les variations simultanées de la glycémie et de l'insulinémie au cours d'une HGPO et explore donc plusieurs moments de la sécrétion pancréatique :
 - . l'état à jeun.
 - . l'ascension de la glycémie, entraînant une sécrétion d'insuline donc l'activité pancréatique.
 - . le pic glycémique.
 - . le retour à la normale, avec diminution de la sécrétion d'insuline en rapport avec la baisse de la glycémie, dépendant donc du foie, des facteurs correctifs mis en jeu par l'hyperglycémie, mais aussi avec la disparition de l'insuline circulante par fixation sur les récepteurs et catabolisme propre.

Bien que le but de la méthode soit de caractériser la sécrétion d'insuline par les cellules B, modulée par la glycémie, nous ne pouvons oublier :

- . que les facteurs agissant sur la glycémie comme sur l'insulinémie

avant et au cours de l'épreuve, sont autant de causes parasites n'altérant peut être pas la sécrétion pancréatique, mais masquant son activité exacte.

- . que les prélèvements sanguins sont périphériques en aval du foie, mais avant le retour pancréatique.

Par exemple, il est certain que la méthode ne testera pas directement le premier pic de la sécrétion d'insuline, très précoce, provoqué par les hormones gastro-duodénales, et pratiquement capté par le foie en totalité (aussi parce que notre premier prélèvement est à 15 mn). En revanche si ce pic n'existait pas nous en retrouverions les conséquences au niveau de la glycémie (REYES-LEAL et Coll. 66).

De la même façon, si l'enfant a pris une "petite collation" avant l'épreuve, nous risquons de nous retrouver dans les conditions expérimentales de CERASI (117) avec potentialisation de la réponse au glucose, et baisse de la sécrétion d'insuline.

3. Intérêts de la méthode :

31. Nous utilisons donc les variations de la glycémie et de l'insulinémie après HGPO, et ceci de 1h 30 avant le temps 0 (ingestion du glucose) jusqu'à la quatrième heure. Nous ne tenons pas compte de la chronologie, nos calculs étudiant la régression entre chaque valeur de la glycémie et de l'insulinémie correspondante : il s'agit donc d'une méthode différentielle, indépendante du temps, et toute cause d'erreur mise à part, centrée sur l'activité du pancréas.
32. Elle est indépendante de la dose de glucose ingérée au départ, dans la mesure où il existe une relation linéaire entre glycémie et insulinémie ; mais nous avons insisté sur le rôle du foie et sur l'état de la régulation glycémique au moment de l'épreuve : il faut donc rester précis quant à la dose ingérée selon l'âge et réaliser l'épreuve dans les conditions où la réponse pourra être la plus physiologique possible.
33. Notre méthode permet de déterminer trois critères :

331. Le coefficient de liaison, ou de corrélation :

nous rappelons qu'il est d'autant plus significatif que la régression correspond à une représentation linéaire, c'est à dire que le nuage de points statistiquement peut se représenter par un segment de droite :

- . le pourcentage élevé (près de 90%) de corrélations significatives dans notre étude des témoins normaux, montre bien que le pancréas répond d'une manière relativement linéaire à la stimulation glucosée, aussi bien pendant la période des glycémies croissantes que décroissantes.
- . les obèses normaux, qui présentent une insulinémie élevée, ont un coefficient constamment significatif dans notre épreuve : leur pancréas secrète normalement mais en plus grande quantité l'insuline.
- . les diabétiques considérés dans notre étude, ont en revanche un coefficient rarement significatif ce qui suggère trois remarques :
 - 1) s'il n'existe pas de corrélation, la sécrétion d'insuline est indépendante de la stimulation glycémique, évoquant un trouble au niveau de la cellule B
 - 2) cette sécrétion peut être désordonnée ou nulle : en effet un retard par exemple de 30 mn dans la sécrétion d'insuline, même si celle-ci suit une courbe normale fait perdre la liaison,
 - 3) un coefficient significatif peut se rencontrer avec une glycémie très élevée et variant peu et une insulinémie pratiquement constante et basse (mais la pente devient presque nulle).

Donc la constatation d'un coefficient très abaissé et non significatif fait suspecter un trouble de la cellule B :

- retard de la sécrétion d'insuline ou absence de pic précoce
- défaut de la sécrétion d'insuline ou sécrétion anarchique,

et si l'on admet, à la suite de SELTZER, CERASI, GERICH, que le trouble principal siège au niveau de la réponse des îlots B à la stimulation glucosée, une perte progressive de la signification du coefficient devrait se retrouver dans les états de transition (obésité-diabète) ou dans les états précoces (pré diabète).

Il est évident par ailleurs que, si la rencontre d'un coefficient non significatif localise le trouble au niveau de la sécrétion de l'insuline, celle-ci n'élimine pas l'existence d'une insuline anormale ou d'une atteinte des récepteurs.

332. La pente :

Lorsque la droite de regression existe, sa pente a permet de définir la susceptibilité pancréatique : c'est à dire le

nombre de micro-unités d'insuline par ml de plasma que le pancréas sécrète pour une variation positive et théorique de 1g/l de la glycémie.

Elle met notamment en évidence de façon frappante, l'hyperinsulinisme de l'enfant obèse normal (retrouvé par de nombreux auteurs chez l'enfant (122)). Lorsque ce coefficient est significatif il montre l'absence pratique de la sécrétion d'insuline chez le diabétique maigre non traité ($2 \mu\text{U/ml/g}$).

Là encore, la cause principale de sa modification chez le sujet normal, reste le foie qui, lors d'une HGPO, capte plus ou moins l'insuline et le glucose, ne laissant dans le sang circulant que des valeurs moindres entraînant une diminution de la pente sans altérer la corrélation.

333. La sensibilité pancréatique :

il s'agit du point le plus bas de la glycémie, à partir duquel on observe une élévation de l'insuline : il ne s'agit pas forcément de la glycémie à jeun mais ce chiffre permet de tester la sensibilité du pancréas au glucose, sensibilité qui semble progressivement altérée dans les états pré-diabétiques.

4. En conclusion les avantages de notre méthode :

41. Nous utilisons à la base une HGPO avec dosage d'insuline, épreuves de réalisation relativement faciles et qui de toute façon s'imposent dans l'étude de tout trouble du métabolisme glucidique. Elles permettent déjà de détecter grossièrement certains états tels que le prédiabète ou le diabète.
42. Elle est indépendante du temps et retrouve une relation linéaire entre glycémie et insulinémie, testant donc l'état fonctionnel de l'ilot B.
43. Elle permet de proposer d'une façon chiffrée :
 - . l'existence d'une corrélation, permettant donc de suspecter un état pathologique lorsqu'elle n'existe pas
 - . la susceptibilité pancréatique : activité du pancréas.
 - . la sensibilité pancréatique : modifiée dans certains états pathologiques (obèses avec trouble de l'HGP, prédiabète).
44. Si l'on garde bien à l'esprit toutes les causes d'erreur possible notre méthode permet de caractériser :

- . les sujets normaux
 - coefficient significatif, sécrétion "linéaire" de l'insuline.
 - pente dans les limites de la normale calculée à $\pm 2DS$.
 - sensibilité pancréatique normale.
 - . les sujets avec hypersécrétion d'insuline et réponse pancréatique normale le plus souvent, évoquant un trouble périphérique : insuline inactive ou anomalie des récepteurs, mais avec une tolérance au glucose normale.
 - . l'hyposécrétion d'insuline caractérisée par une baisse de la pente.
 - . l'anarchie de la sécrétion d'insuline : absence de corrélation.
5. En application de cette méthode et en utilisant les mêmes témoins, G.BARATON et Coll. (122) ont étudié un groupe d'obèses :
- . obèses normaux (10 sujets)
 - pas de trouble du métabolisme glucidique.
 - poids supérieur à la normale d'au moins 2 DS.
 - . obèses présentant des troubles légers du métabolisme glucidique : OTLG (12 sujets)
 - glycémie à jeun : inférieure ou égale à 1g/l ;
 - glycémie maximale au cours de l'épreuve : supérieure à 1,60 g/l ;
 - glycémie au bout de deux heures d'épreuve : supérieure à 1,20 g/l.
 - . obèses présentant des troubles modérés du métabolisme glucidique : OTMG (9 sujets)
 - glycémie à jeun : supérieure à 1,05 g/l ;
 - glycémie maximale au cours de l'épreuve : très supérieure à 1,60 g/l ;
 - glycémie au bout de deux heures d'épreuve : très supérieure à 1,20 g/l.
- Pour être dans une catégorie, l'enfant doit présenter les trois conditions ; s'il n'en présente que deux, il est dans la catégorie inférieure.
- Ils ont noté chez ces enfants présentant tous un coefficient significatif :
- . une pente à peu près identique dans chaque groupe, (OTLG : 96 ; OTMG : 94).
 - . une perte de la sensibilité pancréatique chez les OTMG par rapport aux OTLG (déviation du segment de droite vers la droite).
 - . une corrélation entre la pente et l'importance de l'obésité, avec correction de la valeur de la pente et même normalisation quelquefois par le régime amaigrissant chez certains enfants.

Ils proposent à la suite de ces conclusions un schéma évolutif : lorsque l'obésité apparaît chez l'enfant, celui-ci pour garder une tolérance normale au glucose, augmente sa sécrétion d'insuline (augmentation de la pente), mais progressivement il apparaîtrait une diminution de la tolérance au glucose, passant par un stade d'OTLG puis d'OTMG. Deux faits sont alors notés :

- . baisse de la sécrétion d'insuline (baisse de la pente)
- . perte progressive de la linéarité dans la réponse au glucose (baisse du coefficient r).

Cette évolution serait réversible pendant un certain temps sous traitement amaigrissant.

DEUXIEME PARTIE

LES ENFANTS DE MERE DIABETIQUE

L'utilisation de notre méthode, qui sur un plan fondamental permet de caractériser l'état de la sécrétion insulinaire, a paru intéressante dans l'étude d'un groupe particulier : les enfants de mère diabétique (EMD).

Cette méthode a été appliquée à un certain nombre d'EMD, qui sont tous suivis systématiquement dès leur naissance à la Clinique Médicale Infantile du Pavillon S bis (Professeur R. FRANÇOIS), puis à la consultation du Service (Professeur FRANÇOIS, Docteur PICAUD).

CHAPITRE I

L'HEREDITE DE CES ENFANTS EST LOURDE DE CONSEQUENCES

1. La fréquence du diabète familial. Données de la littérature :

MORTON dès 1696 avait remarqué que 18% des diabétiques avaient des antécédents familiaux de diabète.

PARCE plus récemment arrivait à 40%.

PAVEL proposait en 1965 le chiffre de 47,6%, alors que dans la population témoin 5% des sujets ont des antécédents.

STEINBERG (123) a proposé une probabilité théorique du devenir diabétique :

- . s'il existe un grand-parent ou un parent diabétique le risque maximum est de 20%.
- . si deux grands-parents de couples différents sont diabétiques : 30 à 40%.
- . si un parent et une partie des frères et soeurs, plus un grand-parent de la branche non diabétique sont diabétiques, le risque peut s'élever à 80%.
- . si les deux parents sont diabétiques le risque est de 100%.

Il s'agit bien sur de risques théoriques car lorsque les deux parents sont diabétiques, les études faites n'ont montré que des proportions de 1/6 (JOSLIN) à 1/3 (PAVEL).

De nombreux travaux ont été faits sur les enfants de mère diabétique : HARRIS (1950 - 124) : 1,4% des sujets étudiés sont devenus diabétiques (jusqu'à l'âge de 40 ans), alors que 0,035% des enfants normaux suédois sont diabétiques pour un âge équivalent.

WHITE (1959) : 9% des enfants sont devenus diabétiques à l'âge de l'adolescence, 14% sont limités à l'HGP (étude sur 100 enfants). Mais l'auteur ne précise pas si le père est aussi diabétique.

HAGBARD (1961 - 125) : un enfant sur 514 (0,19%).

BREIDHAL (1966 - 126) : un enfant sur 200 (0,5%).

COOKE (1966 - 127) : 4% des enfants.

FARQUARD (1969 - 128) : 2 enfants sur 260 (0,77%).

FRANÇOIS (129) : propose des chiffres identiques à BREIDHAL (1/200)

P. WHITE (130) : 7% et l'auteur estime que 1 enfant sur 3 est destiné à devenir diabétique car 30% des enfants sont porteurs d'une anomalie de l'HGP.

Ces données qui ne correspondent pas aux données théoriques et sont assez différentes les unes des autres méritent discussion :

- 1) Le recul dans l'expérimentation est fondamental car l'apparition du diabète est plus ou moins tardive, aussi bien chez les enfants que chez les parents.
- 2) Certains diabètes n'auront jamais l'occasion de se manifester (accident, décès ...).
- 3) Le diabète potentiel des enfants morts précocément est inconnu (on leur retrouve une hypertrophie des îlots B et une sécrétion insulinaire, mais il est possible que le fœtus qui porte un message génétique soit plus vulnérable).

Donc la seule expérimentation valable devra reposer sur plusieurs générations ; mais en revanche les traitements précoces des nouveau-nés de mère diabétique comme la surveillance médicale de tous les enfants à risque diabétique devraient apporter une survie notable et donner des statistiques plus proches de la théorie.

2. Conceptions de l'hérédité du diabétique :

Trois théories sont proposées :

21. L'hérédité multifactorielle.

Elle est défendue notamment par LAMY et FREZAL (131), théorie séduisante, qui permet les nuances, explique la précocité ou la gravité des troubles : si les gènes sont nombreux et expressifs, l'affection sera précoce et grave (HERMIER : 132).

Cette situation serait identique à celle retrouvée dans les malformations congénitales, la goutte, certains cancers.

22. Maladie dominante autosomique (RIMOIN : 133).

Maladie homo ou hétérozygote, avec pénétrance incomplète du gène et qui augmenterait avec l'âge.

TATTERSALL (134) a publié une observation de trois familles, où les sujets sont porteurs d'un diabète à début précoce, non insulino-dépendant, d'évolution bénigne et se transmettant sur un mode dominant pendant plusieurs générations.

23. Maladie récessive autosomique.

Elle a été mise en évidence par des études sur la consanguinité (HARRIS : 135), sur la descendance du couple (PINCUS, STEINBERG) LESTRADET (136), dans une étude récente (1974) considère le DID comme une maladie autonome, fondamentalement différente des autres types d'hyperglycémie. Il propose une hérédité récessive autosomique les gènes étant présents chez un sujet sur 7,6 dans la population ; la moitié seulement des homozygotes ne manifesterait biologiquement ou cliniquement le trouble au cours de leur existence.

3. L'origine du diabète :

31. Les prédispositions génétiques sont le facteur fondamental.

32. Le rôle de la mère :

La proportion d'enfants de père diabétique seul, devenant diabétiques, est légèrement inférieure à celle des enfants de mère diabétique. PAVEL et PIEPTA (137) mettent en cause un risque propre apporté par la mère et provoquant une altération dans le sens diabétogène de l'équilibre endocrinien :

- . surmenage du pancréas foetal en réaction à l'hyperglycémie.
- . présence de facteurs placentaires.
- . hypersecrétion d'hormone de croissance (action diabétogène propre).

Ces auteurs proposent d'ailleurs une prophylaxie avec contrôle strict du diabète de la mère et contrôle de l'hormone somatotrope par hormonothérapie.

33. Facteurs acquis :

- . l'âge : la fréquence du diabète augmente avec l'âge.
- . l'obésité : 80% des diabétiques de l'âge mûr surviennent chez des obèses (il existerait une même prédisposition, dont l'obésité et le diabète seraient les deux modes d'expression).
R. FRANCOIS a montré qu'il existait quatre fois plus d'obèses dans les familles d'enfants diabétiques insulino-dépendants que dans les familles d'enfants normaux témoins (138).
- . le milieu familial aurait un rôle diabétoène propre (habitudes, alimentation ?).
- . la multiparité.
- . le stress, les traumatismes, les infections graves, le choc psychologique.

Donc au départ déterminisme génétique, et si la charge génétique est suffisante, apparition précoce d'un diabète (infantile), sinon action des facteurs acquis et apparition d'un diabète plus tardif.

34. De nombreux auteurs s'orientent actuellement vers une origine auto-immune du diabète insulino-dépendant (DONIACH : 151 - NERUP : 152 - CUDWORTH : 139 - SEIGNALET : 153).

Il existe en effet de nombreux arguments :

- . infiltration lymphocytaire des organes atteints : pancréas (GERTS : 154)
- . présence d'autoanticorps circulants (NERUP).
- . présence des groupes tissulaires HLA B8 dans le diabète insulino-dépendant (139)
- . activité cytotoxique des lymphocytes des diabétiques insulino-dépendants vis à vis des îlots de LANGERHANS (158).
- . présence d'anticorps antiorganes (158)
- . association à d'autres maladies auto-immunes (155 - 156 - 157).

Le diabète insulino-dépendant serait donc une maladie auto-immune, (CORNBLATH : à paraître).

4. Les moyens de détection précoce du diabète :

41. Actuellement il n'existe pas de moyen de détection des hétérozygotes.

42. Des études sur les gènes HLA ont montré une fréquence accrue des gènes d'histo-compatibilité HLA 8 et W 15 dans le diabète juvénile, et ainsi possibilité d'identification de sujets présentant un risque (139).

43. Les dosages biologiques :

431. L'HGPO semble insuffisante (LESTRADET : 14).

432. L'association du dosage d'insuline à une épreuve d'HGPO : notre méthode en est une application.

On peut y associer des épreuves pharmacologiques, et des dosages des AGL, de GH, ...etc.

Ce sont les méthodes les plus employées actuellement.

433. L'utilisation de méthodes non physiologiques telles que l'épreuve de COHN sous cortisone font l'objet de critiques par de nombreux auteurs.

434. L'étude des récepteurs de l'insuline sur des lymphocytes et des monocytes, est l'objet de travaux actuels (FREYCHET).

CHAPITRE II

NOTRE MATERIEL :

- . Il s'agit des enfants de mère diabétique qui ont eu une épreuve d'HGPO avec dosage de l'insuline.
- . Nous citons quelques enfants classés comme prédiabétiques ou ayant récemment évolué vers le diabète.

Observation n° 1: E. Georges né le 21-9-1959 Consultation

La mère: diabète apparu en 1951, traite à l'insuline
(Rapitard °)

L'enfant: suivi à la consultation depuis 1970.

Le 22-10-1970 : épreuve (HGPO-Insuline)

poids: 37,5 Kg : + 1 DS

taille: 1,40 m.

temps	- 30	0	15	30	45	60	90	2h30	3h30	4h
glyc.		0,64	0,90	0,85	1,02	0,86	1,14	0,68	0,58	0,58
Insul	11	14	24	30	56	64	47	32	15	14

p= 0,01

a= 84

Le 21-4-1971

taille: 1,45m

poids : 40,5 Kg

Le 3 -11-1971

taille: 1,50m, poids: 45Kg

Le 18-1-1974

taille: 1,67 , poids: 67,5 Kg

Le 31-10-1975

épreuve

taille: 1,67 m, poids: 72,5 Kg(+1DS)

temps	-1h30	0	15	30	45	60	90	2h30	3h30	4h
	0,83	0,73	1,08	1,29	1,16	1,20	0,87	0,87	0,51	0,67
	19	17	92	105	96	105	96	90	14,5	16

r = 0,831

a = 139

Observation n° 2: B. Jacques, né le 30-09-1961 FR 10356

La mère: diabétique depuis l'age de 14 ans.

L'enfant : accouchement un mois avant terme; PN: 3460 g.

Aspect typique. Légère cyanose.

Le 22-6-1972 épreuve

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2h30	3h30	4h
glyc.	0,60	0,69	0,89	1,15	1,14	1,11	0,80	0,98	0,59	0,79
insul.	20	16	42	55	49	47	43	42	11	10

p = 0,01

a = 63

Observation n° 3: M. Christine, née le 13-11-1961 FR 14129

La mère: diabétique depuis l'âge de 15 ans, traitée à l'insuline. Première grossesse, diabète bien équilibré avec 80 u/24h.

L'enfant: né par césarienne 4 semaines avant terme.
Gémellaire dont le 2ème enfant était macéré,
PN: 3000 g.
Hospitalisation le 2^o jour (glycémie à 0,18 g/l).

Le 23 -3-1970: épreuve,

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2h30	3h30	4h
glyc.	0,57	-	0,92	1,14	1,20	0,66	0,56	0,30	0,40	0,38
insul.	17	15	50	130	150	68	45	38	12	12

p = 0,01

a = 151

Le 4-5-1972: épreuve,

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2h30	3h30	4h
glyc.	0,56	0,62	0,82	1,18	1,18	0,98	1,07	0,84	0,62	0,66
insul.	21	18	60	96	115	175	155	68	25	17

p = 0,01

a = 215

taille: 155,5 cm pour un poids de 42 Kg (+ 4 DST)

Le 10-2-1973, taille: 164,5cm, poids: 47,5 Kg.

Le 9-2-1974, taille: 167 cm, poids : 52,5 Kg (+4DST)

Le 25-5-1973, épreuve,

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2h30	3h30	4h
glyc.	0,77	0,78	1,01	1,23	0,97	0,91	0,73	0,61	0,66	0,76
insul.	28	27	102	208	240	116	70	25	21	24

p = 0,01

a = 335

Observation n° 4: F. Bruno, né le 30-1-1962 FR 6451

La mère: 20 ans, diabétique depuis l'âge de 15 ans.
Augmentation des doses d'insuline avant l'accouchement.

L'enfant: accouchement provoqué 1 semaine avant terme,
PN: 3600 g. Dystocie des épaules.
Hospitalisé au 2ème jour pour agitation.

Le 13-6-1962: taille: 61 cm, poids: 5900 g (- 1 DS)

Le 16-5-1973: taille: 136 cm, poids: 28,5 Kg
(taille: -1 DS, poids: - 1 DS)

Le 17-10-1973: épreuve,

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2h30	3h30	4h
glyc.	0,74	0,75	0,91	1,00	0,90	0,80	0,91	1,07	0,87	0,71
insul.	25	23	58	74	66	45	66	66	52	34

p = 0,01

a = 140

Observation n° 5: S.Franck, né le 24-3-1962

C 10 891

La mère: diabétique au 7ème mois d'une grossesse en 1958
Traitée à l'insuline, bien équilibrée.

L'enfant: acc. provoqué 3 semaines avant terme. PN: 3950 g.
Hospitalisé le premier jour, aspect classique.

Le 4-1-1967: épreuve,

taille: 112 cm (+1 DS), poids: 21 Kg (+ 2 DS)

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2h30	3h30	4h
glyc.	0,90	-	-	2,00	-	1,66	1,60	1,54	0,54	-
	20	-	34	61	60	39	68	40	24	-

p = 0,05

a = 30

Observation n° 6: H. Christophe, né le 19-5-1962

C.

La mère: diabétique depuis l'âge de 22 ans;
diabète bien équilibré, traité à l'insuline.

L'enfant: PN: - ,ictère néonatal.

Le 13-11-1969: épreuve,

taille: 118cm, poids: 21 Kg (+ 1 DS)

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2h30	3h30	4h
glyc.	-	0,74	1,30	1,38	1,45	1,38	1,12	1,00	0,66	0,68
insul.	10	12	36	42	50	82	54	29	20	20

p = 0,02

a = 53

Le 14-1-1972: épreuve,

taille: 135cm , poids: 29 Kg (normal)

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2h30	3h30	4h
glyc.	0,72	0,34	0,76	1,06	0,88	0,79	0,76	0,62	0,58	0,71
insul.	7,5	7,5	78	110	88	70	80	60	48	56

p = 0,01

a = 90

Le 2-5-1975: épreuve,

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2h30	3h30	4h
glyc.	0,75	0,79	1,04	1,41	1,41	1,30	1,06	0,92	0,60	0,80
insul.	8	8	42	80	78	66	35	42	8,5	8,5

p = 0,01

a = 98

Observation n° 7: R. Gérard, né le 8-1-1963

FR 3385

La mère: 29 ans, diabétique depuis l'âge de 17 ans, traitée
à l'insuline.

L'enfant: acc. par césarienne 10 jours avant terme.

PN: 3300 g.

Hospitalisé au 14ème jour (Glyc. à 0,58)

Pas d'aspect cushingoïde.

Le 14-3-1973: taille: 126,5 cm (-2DS), poids: 27,4 Kg

Le 2-5-1973: épreuve,

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2h30	3h30	4h
glyc.	0,85	0,85	1,14	1,80	1,50	1,21	1,19	1,03	0,64	0,83
insul.	22	21	70	120	80	62	68	49	20	20

P = 0,01

a = 92

Observation n° 8: M. Nathalie, née le 15-7-1963

C

La mère: 21 ans, diabétique depuis l'âge de 9 ans.

Diabète traité à l'insuline, bien équilibré.

L'enfant: acc. 4 semaines avant terme, par césarienne.

Glycémie à 0,30 g/l le 2ème jour.

Le 23-10-1970: épreuve,

taille: 115cm (-1DS), poids: 20 Kg (normal)

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2h30	3h30	4h
glyc.	-	0,77	1,15	1,03	0,85	0,70	0,59	0,69	0,73	0,79
insul.	19	17	90	110	86	45	38	27	21	21

r = 0,759

a = 158

Le 11-4-1972: épreuve,

taille: 124 cm.

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2h30	3h30	4h
glyc.	0,81	0,69	1,00	1,48	1,55	1,31	0,87	0,70	0,80	0,75
insul.	15	7,5	44	72	90	74	20	8,5	6,5	7

p = 0,01

a = 98

Observation n° 9: F. Geneviève, née le 10-9-1963

FR 6447

La mère: 21 ans, 2ème grossesse, diabétique depuis l'âge de 15 ans, traitée à l'insuline.

L'enfant: né par césarienne, 3 semaines avant terme.

PN: 3100 g.

Le 3ème jour: glycémie à 0,30 g/l.

Le 16-5-1973: épreuve:

taille: 121cm (-2DS), poids: 23,5 Kg (normal)

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2h30	3h30	4h
glyc.	0,69	0,74	0,88	1,32	1,06	62	0,94	0,84	1,02	0,75
insul.	33	36	80	100	82	35	45	42	45	33

p = 0,01

a = 97

Observation n°10: H. J-François, né le 30-9-1963

C

L'enfant: né à 8 mois, acc. provoqué.

PN: 2400 g.

Le 22-10-1969: taille: 105 cm (-2DS) poids: 16,5 Kg

Le 20-11-1969: épreuve,

temps	-1h30	0	15	30	45	60	90	2h30	3h30	4h
glyc.	-	0,72	1,13	1,46	1,69	1,63	1,30	0,69	0,78	0,86
insul.	11	15	39	50	74	78	86	44	17	15

p = 0,01

a = 59

Le 14-11-1972: épreuve,

taille: 122cm (- 2DS), poids: 23 Kg (normal)

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2h30	3h30	4h
Glyc.	0,80	0,67	0,89	1,14	0,95	0,63	0,68	0,72	0,84	0,61
insul.	20	24	64	60	62	42	35	37	41	29

p = 0,05

a = 56

Observation n° 11: M. Luc, né le 11-4-1964

FR 514

La mère: 33 ans, diabète depuis l'âge de 27 ans, traité à l'insuline; 2ème grossesse, bien équilibré.

L'enfant: acc. provoqué à terme.

PN: 4200 g.

Hospitalisé le 1er jour, aspect typique.

Le 3ème jour, glycémie à 0,10 g/l.

Le 17-3-1970: épreuve,

taille: 116 cm, poids: 21 Kg (normal)

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2h30	3h30	4h
glyc.	-	1,26	1,26	1,54	1,48	1,34	1,15	1,14	1,30	0,86
insul.	16	13	42	22	25	26	28	29	22	13

corrélation non significative.

Le 3-10-1972: épreuve,

taille: 132 cm (+1DS), poids: 29,5 Kg (+1DS)

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2h30	3h30	4h
glyc.	0,62	0,60	0,61	1,13	1,43	1,31	0,69	0,71	0,81	0,63
Insul.	7,5	7,5	9	31	38	38	13	23	10	14

p = 0,01

a = 37

Observation n° 12: C. Thierry, né le 9-5-1964

FR 629

La mère: 26 ans, diabétique depuis l'âge de 16 ans, traitée à l'insuline

L'enfant: acc. 4 semaines avant terme par césarienne

Hospitalisé le 1er jour: glycémie à 0,30 g/l.

En 1968, découverte de mégauretères bilatéraux avec reflux vésico-reteral passif. Intervention.

Le 17-4-1974: épreuve,

taille: 140,5 cm (+ 1DS), poids: 36 (normal)

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2h30	3h30	4h
glyc.	0,75	0,75	0,85	1,14	0,99	0,94	0,84	0,86	0,80	0,72
insul.	16	13	47	120	86	85	43	31	18	11

p = 0,01

a = 282

Observation n° 13: L. Karine, née le 8-6-1964

FR 715

La mère: 21 ans, diabète depuis l'âge de 6 ans, traité à l'insuline. HTA pendant la grossesse.

L'enfant: né par césarienne 7 semaines avant terme

PN: 2800g. Foetus araignée.

Suspicion d'hémorragie méningée: bonne récupération.

Le 24-1-1973:

taille: 131 cm (+1DS), poids: 31,8 Kg (+1DS)

Le 28-2-1973: épreuve,

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2h30	3h30	4h
glyc.	0,61	0,73	0,95	1,27	1,25	0,81	0,96	0,94	0,60	0,50
insul.	11	12	63	63	100	35	35	28	12,5	10

p = 0,01

a = 98

Le 25-9-1974: épreuve,

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2h30	3h30	4h
glyc.	1,04	0,94	1,14	1,36	1,27	0,96	1,19	1,24	1,03	0,89
Insul.	22	22	54	96	80	70	74	64	28	21

p = 0,01

a = 145

Le 8-1-1975:

taille: 146 cm , poids: 31,2 Kg (-1DS)

Observation n° 14: C. Corinne, née le 30-10-1964

C

La mère: diabétique traitée au Glucophage°

L'enfant:

Le 12-6-1970: épreuve,

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2h30	3h30	4h
glyc.	0,56	0,56	0,96	1,38	1,64	1,70	1,70	1,08	0,46	0,78
insul.	12	11	23	27	38	41	64	28	17	15

p = 0,01

a = 31

Observation n° 15: R. Geneviève, née le 20-12-1964

C

La mère: diabétique depuis 1951, à l'âge de 17 ans, traitée à l'insuline, bien équilibrée.

L'enfant: né par césarienne, 3 semaines avant terme.

PN: 3080 g.

Le 14-3-1973:

taille: 128 cm, poids: 34 Kg (+ 2,5DS)

Le 2-5-1973: épreuve,

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2h30	3h30	4h
glyc.	0,93	0,75	1,44	1,75	1,93	1,65	1,35	0,89	0,52	0,61
insul.	29	30	100	132	120	120	95	56	29	28

p = 0,01

a = 83

Observation n° 16: R. Corinne, née le 27-3-1965

C

La mère: diabétique, une soeur diabétique.

L'enfant: née par césarienne à 8 mois.

PN: 3600 g.

Le 2-11-1972: épreuve,

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2h30	3h30	4h
glyc.	0,67	0,59	0,92	1,05	0,97	0,89	0,90	0,76	0,76	0,63
insul.	12	9	34	31	44	26	36	22	17	13

p = 0,01

a = 68

Observation n° 17: C. Christiane, née le 14-8-1965 FR 2114

La mère: 41 ans, diabétique depuis l'âge de 39 ans, traitée à l'insuline pendant les 6 derniers mois de la grossesse.

L'enfant: acc. provoqué 10 jours avant terme.

PN: 3900 g.

Hospitalisation le 4ème jour(septicémie à alcaligènes 4 jours après).

Le 22-3-1973: épreuve,

taille: 112 cm (- 2DS), poids: 19,8 Kg (normal)

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2h30	3h30	4h
glyc.	0,61	0,70	0,94	1,11	1,17	0,87	1,05	1,31	0,47	0,75
insul.	27	22	72	80	108	58	54	150	19	18

p = 0;01

a = 126

Observation n° 18: B. Laurence, née le 25-9-1965 FR 2233

La mère: 28 ans, diabétique depuis l'âge de 23 ans, traitée à l'insuline, très mal équilibrée, (écarts de régime, comas hypoglycémiques)

L'enfant: acc. par césarienne, 4 semaines avant terme.

PN: 3300 g.

Le 19-11-1969:

taille: 101 cm, poids: 15,4 Kg (normaux)

Le 12-9-1972: épreuve,

taille: 122 cm (+ 1DS), poids: 21,250 Kg.

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2h30	3h30	4h
glyc.	0,65	0,66	1,15	1,71	1,79	1,64	0,78	1,04	0,44	0,58
insul.	13	9	31	37	32	27	13	24	12	8,5

p = 0,01

a = 19

Observation n° 19: C. Franck, né le 26-11-1965 FR 2451

La mère: 38 ans, obèse, huitième grossesse; diabète gravidique découvert au 7ème mois, traité à l'insuline et bien équilibré. Néphropathie gravidique à partir du 4ème mois.

L'enfant: acc. provoqué 3 semaines avant terme, hospitalisation au 3ème jour pour hypotonie.

Le 5-2-1969: épreuve,

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2h30	3h30	4h
glyc.	1,00	1,05	1,08	1,18	1,40	1,37	1,30	1,36	1,30	1,00
insul.	16	9	-	-	18	20	21	28	16	15

$r = 0,658$

$a = 21$

Le 13-9-1972, épreuve,

taille: 119,5 cm , poids: 22 Kg (normaux)

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2h30	3h30	4h
glyc.	0,61	0,60	0,72	0,95	0,60	0,68	0,77	0,87	0,62	0,69
insul.	8	9	23	43	36	26	50	42	20	7,5

$p = 0,01$

$a = 110$

Le 9-2-1974:

taille: 134 cm (+1DS), poids : 32,3 Kg.

Le 11-6-1975: épreuve,

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2h30	3h30	4h
glyc.	1,01	1,04	1,22	1,56	1,43	1,15	1,28	0,99	0,99	0,78
insul.	14	13	92	92	70	59	62	56	31	16

$p = 0,01$

$a = 104$

Observation n° 20: B. Frédéric, né le 14-12-1965

C

L'enfant: toxicose à 2 mois.

Anémie hypochrome.

Le 16-1-1971: épreuve,

taille: 105 cm , poids: 16 Kg (-1DS)

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2h30	3h30	4h
glyc.	-	0,75	1,00	1,02	0,74	0,62	0,80	0,65	0,65	0,63
insul.	20	18	44	34	29	30	29	23	20	23

$p = 0,01$

$a = 39$

Observation n° 21: G. Sylvie, née le 26-2-1966

FR 3535

La mère: 28 ans, diabétique depuis l'âge de 9 ans, traité à l'insuline, bien équilibré.

L'enfant: né par césarienne, 3 semaines avant terme.

PN: 3300 g.

Hospitalisé le 1er jour, aspect typique.

Le 18-7-1972: épreuve,

taille: 122,5 (+1,5DS), poids: 25 Kg (+ 1DS)

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2h30	3h30	4h
glyc.	0,56	0,56	0,94	1,08	1,14	1,02	0,86	0,89	0,86	0,90
insul.	15	16	29	60	72	46	39	30	24	23

$p = 0,01$

$a = 83$

Le 26-9-1974: épreuve,

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2h30	3h30	4h
glyc.	0,89	0,84	0,84	1,17	1,23	1,04	0,84	0,92	0,92	0,92
insul.	19	19	26	94	96	95	52	64	34	31

p = 0,01

a = 198

Observation n° 22, F. J-Christophe, né le 25-3-1966

FR 3696

La mère: 27 ans, 1ère grossesse, diabétique depuis l'âge de 7 ans, traitée à l'insuline, très mal équilibrée.

L'enfant: né par césarienne, 5 semaines avant terme.

PN: 3020 g.

Hospitalisé le 2ème jour, glycémie à 0,30 g/l.

Le 26-5-1967:

taille: 80 cm (+ 1,5DS), poids: 11,6 Kg.

Le 10-1-1970 :

taille: 104,5 cm (+ 1DS), poids: 17,6 Kg.

Le 29-5-1975: épreuve,

taille: 125 cm (- 1DS), poids: 25,5 Kg (normal)

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2h30	3h30	4h
glyc.	0,86	0,90	1,12	1,27	0,98	0,86	0,78	1,11	1,04	0,97
insul.	20	18,5	52	58	30	26	33	46	21	22

p = 0,01

a = 73

Observation n° 23: P. Patrick, né le 28-11-1966

FR 4641

La mère: diabète gravidique, apparu au 2ème mois de grossesse traité à l'insuline, difficile à équilibrer.

L'enfant: né par césarienne 4 semaines avant terme.

PN: 3320 g.

Hospitalisé le 2ème jour: inhalation amniotique.

Le 13-9-1969, épreuve:

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2h30	3h30	4h
glyc.	0,95	0,98	1,56	1,86	1,44	1,41	1,34	0,70	0,58	-
insul.	12	10	39	56	72	90	21	60	10	13

r = 0,755

a = 61

Le 9-7-1972: épreuve:

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2h30	3h30	4h
glyc.	0,62	0,62	0,83	0,98	1,09	1,16	1,14	0,95	0,97	0,75
insul.	16	13	34	36	54	42	58	32	36	18

p = 0,01

a = 70

Observation n° 24: B. Annie, née le 8-6-1967

FR 5405

La mère: 27 ans, 1ère grossesse, diabétique traitée depuis l'âge de 10 ans, (insuline). Equilibre difficile pendant la grossesse.

L'enfant: né par césarienne, 4 semaines avant terme.

PN: 3640 g.

Hospitalisé à la naissance (glycémie à 0,20 le premier jour).

Le 18-3-1970:

taille: 92 cm, poids: 14 Kg (normaux).

Le 3-10-1970: épreuve,

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2h30	3h30	4h
Glyc.	-	0,50	0,66	0,95	1,05	0,96	0,70	0,46	0,42	0,42
insul.	10	10	21	29	40	43	21	19	12	11

p = 0,01

a = 45

Observation n° 25: E. Philippe, né le 19-7-1967

FR 6024

La mère: 36 ans, diabète découvert à la 4ème grossesse à l'âge de 21 ans, très instable avec accidents hyper et hypoglycémiques. Traité à l'insuline.

L'enfant: acc. provoqué 4 semaines avant terme.

PN: 3160 g.

Hospitalisé à la naissance, aspect typique.

Glycémie à 0,10 au 12ème jour.

Le 13-7-1971:

taille: 107 cm(+ 1,5 DS), poids: 19,9Kg(+1DS)

Le 20-7-1971 : épreuve,

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2h30	3h30	4h
glyc.	0,66	0,66	1,11	1,26	1,02	1,08	1,18	1,16	0,67	-
insul.	15	12	12	50	58	66	62	49	18	-

p = 0,01

a = 84

Le 8-2-1972 : épreuve,

taille: 111 cm, (+1,5DS), poids: 23Kg (+2DS)

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2h30	3h30	4h
glyc.	0,68	0,73	1,30	1,40	1,21	1,02	0,95	0,92	0,67	0,83
insul.	7,5	8,5	45	66	62	37	34	24	5	5

p = 0,01

a = 84

Observation n° 26: S. Sandrine , née le 24-8-1967

FR 5973

La mère: 21 ans, 1ère grossesse, diabète découvert au 6ème mois, traité à l'insuline.

L'enfant: acc. provoqué 2 semaines avant terme.

PN: 3400 g.

Hospitalisé à la naissance. Aspect typique.

Le 25-1-1972: épreuve:

temps	-1h30	0	15	30	45	60	90	2h30	3h30	4h
glyc.	0,63	0,57	1,21	1,63	1,82	1,34	1,25	0,41	0,56	0,61
insul.	7,5	7,5	33	52	66	58	58	10	8,5	7,5

p = 0,01

a = 47

Observation n° 27: D. Christine, Née le 20-2-1968 FR 7243

La mère: 23 ans, 1ère grossesse, diabétique depuis l'âge de 8 ans, traitée à l'insuline.

L'enfant: né par césarienne 4 semaines avant terme.

PN : 3390 g.

Réanimation intense pendant 4'.

Hospitalisé ensuite, amélioration.

Le 20-11-1969:

taille: 79 cm (-1DS), poids: 11 Kg (normal)

Le 10-3-1971: épreuve:

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2h30	3h30	4h
glyc.	0,53	0,53	0,71	0,75	0,93	0,81	0,83	0,75	0,69	0,58
insul.	14	14	20	28	32	25	18	27	17	11

r = 0,831

a = 43

Observation n° 28: V. Marie-Sylvie, née le 29-4-1968 FR 6595

La mère: 22 ans, 2ème grossesse, diabétique traitée à l'insuline depuis l'âge de 17 ans.

L'enfant: acc. provoqué 4 semaines avant terme.

PN : 3780 g.

Hospitalisé à la naissance. Glycémie à 0,30 le 3ème jour.

Le 28-6-1972:

taille: 107 cm (+1DS), poids: 15,8 Kg (- 1DS)

Le 26-1-1972: épreuve:

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2h30	3h30	4h
glyc.	0,52	0,43	1,00	1,55	1,54	1,29	1,03	0,42	0,65	0,69
insul.	7,5	10	38	68	70	70	47	16	18	11

p = 0,01

a = 58

Observation n° 29: M. Bruno, Né le 15-5-1968 FR 7231

La mère: diabétique depuis l'âge de 27 ans, traitée à l'insuline, bien équilibrée pendant sa grossesse 3ème grossesse.

L'enfant: né par césarienne 4 semaines avant terme.

PN : 3160 g.

Hospitalisé à la naissance. Aspect typique.

Le 3-10-1972:

taille: 103,5 cm, poids: 17 Kg (normaux)

Le 17-3-1973: épreuve:

temps	- 30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
glyc.	0,71	0,82	0,88	1,09	1,23	0,94	1,01	1,01	1,19	1,06
insul.	11	12	17	40	25	16	22	23	27	18

p = 0,05

a = 35

Observation n° 30: G. Valérie, née le 17-6-1968

FR 7215

La mère: 31 ans, 6ème grossesse, diabétique depuis l'âge de 21 ans, traitée à l'insuline. Diabète très instable.

L'enfant: né par césarienne, 7 semaines avant terme.

PN: 3300 g.

Hospitalisé à la naissance: hypotonie globale très importante. Glycémie à 0,15 g/l le 3ème jour.

Le 22-1-1975: épreuve:

taille: 117 cm (+1DS), poids: 18,8 Kg (normal)

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
Glyc.	0,52	0,45	0,81	1,34	1,14	0,97	0,87	0,85	0,59	0,44
insul.	18	19	48	100	60	35	39	33	19	18

p = 0,01

a = 78

Le 30-4-1975: épreuve:

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
glyc.	0,86	0,81	1,21	1,48	1,37	1,09	1,21	0,69	0,97	0,88
insul.	16	15	36	69	-	28	43	14	14	14

p = 0,01

a = 72

Observation n° 31: F. Gilles, né le 24-6-1968

FR 7348

La mère: 29 ans, diabétique depuis l'âge de 7 ans, traitée à l'insuline, bien équilibrée.

L'enfant: né par césarienne 4 semaines avant terme.

PN: 3700 g.

Hospitalisé à la naissance, hypotonie globale.

Le 21-2-1973:

taille: 107 cm, poids: 17,2 Kg (normaux)

Le 28-3-1973: épreuve:

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
glyc.	0,73	0,75	1,14	1,30	1,12	1,04	0,89	0,72	0,71	0,82
insul.	18	18	45	62	42	44	34	22	18	17

p = 0,01

a = 73

Observation n° 32: S. Rémy , né le 6-7-1968

FR 7396

La mère: 29 ans, 1ère grossesse, diabétique depuis l'âge de 12 ans, traitée à l'insuline.

L'enfant: acc. 5 semaines avant terme.

PN: 3240 g.

Hospitalisé à la naissance, hypotonie globale.

Le 21-1-1972: épreuve:

temps	- 30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
glyc.	-	0,74	0,91	1,35	1,19	0,80	1,05	1,14	0,91	
insul.	-	29	34	104	90	30	70	59	42	

p = 0,01

a = 130

Le 2-5-1973:

taille: 108,5 cm, poids: 20,2 Kg (+1DS)

épreuve 1974:

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
glyc.	0,70	0,69	0,81	1,22	1,21	0,97	0,92	0,58	0,70	0,70
insul.	23	28	36	100	116	105	80	28	19	15

p = 0,01

a = 163

Observation n° 33: B. Laurence, née le 7-7-1968

C

L'enfant: né 3 semaines avant terme.

PN : 4100 g.

Le 13-12-1972: épreuve:

taille: 101 cm , poids: 15 Kg (normaux)

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
glyc.	0,64	0,77	0,76	0,76	0,87	0,97	1,07	1,26	0,80	0,72
insul.	15	12	21	12	18	18	23	34	10	12

p = 0,01

a = 32

Observation n° 34: L. Eliane, née le 8-10-1968

FR 7734

La mère: 31 ans, diabétique depuis l'âge de 29 ans.

Bon équilibre pendant la grossesse.

L'enfant: né par césarienne 4 semaines avant terme.

PN: 3000 g.

Hospitalisé à la naissance.

Le 20-5-1970:

taille: 82 cm, poids: 13,8 Kg (+1,5DS)

Le 18-2-1972: épreuve:

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
glyc.	0,46	0,44	1,07	1,14	1,27	0,97	0,92	0,81	0,62	0,70
insul.	7	7	33	33	30	25	27	18	7	7

p = 0,01

a = 37

Le 11-9-1975: épreuve:

poids: 24 Kg.

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
glyc.	0,95	0,76	1,10	1,34	1,07	1,33	1,02	1,04	0,71	0,76
insul.	10,5	8,5	50	56	25	84	31	37	7	6,5

 $r = 0,913$ $a = 106$ Observation n° 35: T. Eric, né le 14-11-1968

FR 7873

La mère: 24 ans, diabétique depuis l'âge de 14 ans,
traitée par l'insuline jusqu'en 1968, puis par
le régime seul.

L'enfant: né par césarienne 4 semaines avant terme.

PN: 3200 . Hospitalisé à la naissance.

Le 23-2-1972: épreuve:

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
glyc.	0,60	0,65	0,99	0,99	1,16	1,03	1,01	0,95	0,69	0,70
insul.	10	7,5	37	25	82	25	34	22	8,5	8,5

 $p = 0,01$ $a = 94$

Le 6-5-1975: épreuve:

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
insul.	14	10	32	37	25	24	32	29	12	8

 $p = 0,01$ $a = 59$ Observation n° 36: B. Elisabeth, née le 22-1-1969

FR 8191

La mère: 30 ans, 2ème grossesse, diabétique depuis l'âge
de 19 ans, traitée à l'insuline, mal équilibrée.

L'enfant: né par césarienne 4 semaines avant terme.

PN: 3700 g. Hospitalisé à la naissance.

Le 12-9-1972: épreuve:

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
glyc.	0,50	0,48	1,09	1,28	1,06	1,07	0,66	0,33	0,56	0,61
insul.	12	21	35	42	26	42	19	15	8	16

 $p = 0,01$ $a = 34$ Observation n° 37: M. Agnès, née le 1-3-1969

FR 8365

La mère: 1ère grossesse, diabétique depuis l'âge de 2 ans.
Diabète parfaitement équilibré pendant la grossesse.

L'enfant: né par césarienne 4 semaines avant terme.

PN: 3840 g. Hospitalisé à la naissance.

Le 26-2-1972 : épreuve:

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
glyc.	0,55	0,54	0,60	0,66	0,97	0,82	0,92	0,69	0,90	0,58
insul.	8,5	8	11	13	22	15	22	12	18	11

 $p = 0,01$ $a = 30$

Le 7-1-1975: épreuve:

poids : 20,5 Kg.

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
glyc.	0,83	0,80	1,08	1,12	1,22	1,18	1,10	0,91	0,67	0,82
insul.	19	19	54	50	58	53	64	34	14	13

p = 0,01

a = 100

Observation n° 38: C. Isabelle, née le 16-6-1969

FR 8823

La mère: diabétique depuis l'âge de 27 ans; traitée à l'insuline.

L'enfant: acc. provoqué 4 semaines avant terme.

PN: 3080 g.

Hospitalisé à la naissance. Aspect typique.

Le 5-12-1972: épreuve:

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
glyc.	0,76	0,67	0,91	1,10	1,20	1,11	0,86	0,74	1,26	0,88
insul.	18	11	24	35	50	29	23	18	43	16

p = 0,01

a = 57

Le 2-3-1976 : épreuve:

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
glyc.	0,92	0,85	1,08	1,32	1,46	1,35	1,07	0,91	0,90	0,78
insul.	12	105	38	66	105	100	58	24	16	11

r = 0,655

a = 108

Observation n° 39: B. Sylvie, née le 18-6-1969

FR 8837

La mère: 33ans, 3ème grossesse, diabétique depuis 3 ans difficile à équilibrer(accidents hypoglycémiques)

L'enfant: né par césarienne 7 semaines avant terme.

PN: 3120 g.

Hospitalisé à la naissance, hypoglycémie à 0,10 g/l au 6ème jour.

Le 20-7-1972: épreuve: poids: 14 Kg

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
glyc.	0,63	0,77	1,36	1,51	1,40	1,29	1,30	0,90	0,59	0,67
insul.	17	13	100	115	120	120	160	40	13	9

p = 0,01

a = 146

Observation n° 40: D. Pascale, née le 29-9-1969

FR 9225

La mère: 30 ans, prédiabétique depuis sa 2ème grossesse, avec troubles de l'HGP. Traitée par voie orale.

L'enfant: né par césarienne, 3 semaines avant terme.

PN: 4820 g.

Hospitalisé le 1er jour, glycémie à 0,10 g/l le 5ème jour.

Le 12-5-1971:

taille: 80,5 cm, poids: 11,250 Kg (normaux)

Le 28-9-1972: épreuve:

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
glyc.	0,42	0,41	0,43	0,60	0,82	0,73	0,76	0,68	0,47	0,43
insul.	7,5	9	9,5	17	17	15	13	22	8	9

p = 0,01

a = 23

Le 15-1-1974: épreuve:

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
glyc.	0,78	0,79	0,90	0,97	1,06	1,12	1,09	1,02	0,94	0,68
insul.	18	14	25	28	70	29	47	30	32	19

p = 0,05

a = 66

Observation n° 41: D. Xavier, né le 3-10-1969,

FR 9216

La mère: 31 ans, obèse, diabétique traitée à l'insuline depuis 2 ans.

L'enfant: acc. spontané 4 semaines avant terme.

PN: 4400 g.

Hospitalisé à la naissance, glycémie à 0,10 au 8ème jour.

Le 22-11-1970:

taille: 75 cm, poids 9300 g. (-½ DS)

Le 7-11-1972: épreuve:

taille: 92,5 cm, poids: 14,5 Kg (+ ½DS)

temps	- 30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
glyc.	0,60	0,63	0,98	1,16	1,05	0,81	0,64	0,64	0,61	0,64
insul.	54	54	140	150	100	80	72	62	52	56

p = 0,01

a = 161

Observation n° 42: V. Denis, né le 22-12- 1969,

FR 9655

La mère: 27 ans, diabétique depuis l'âge de 10 ans, équilibre satisfaisant.

L'enfant: né par césarienne 3 semaine avant terme.

PN : 3010 g.

Hospitalisé à la naissance, cyanose mais aspect peu évocateur.

Le 7-12-1972: épreuve:

taille: 96,5cm, poids: 14,5 Kg;(normaux)

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
glyc.	0,86	0,73	1,21	1,51	1,53	1,62	1,57	0,58	0,68	0,71
insul.	16	12	66	80	78	85	101	17	16	16

p = 0,01

a = 87

Le 9-5-1974: épreuve:

taille: 105 cm, poids: 18 Kg.(normaux)

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
glyc.	0,90	0,76	0,60	0,92	1,14	1,17	1,37	1,02	0,92	0,85
insul.	20	15	20	25	42	34	47	95	19	16

$r = 0,478$

$a = 53$

Observation n°43: S. Muriel, née le 21-1-1970, FR 9775

La mère: diabétique depuis 1964, traitée à l'insuline.

L'enfant: acc. spontané à 7mois ½.

PN : 2600 g.

Le 21-10-1973:

taille: 92 cm (+2DS), poids :13,5 Kg.

Le 28-1-1976: épreuve:

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
glyc.	0,75	0,67	0,94	0,92	0,87	0,80	0,89	1,05	0,76	0,89
insul.	14	20	53	78	68	69	56	26	17	14

$r = 0,644$

$a = 118$

Observation n° 44: D. Frédéric, né le 24-3-1970 FR IO 006

La mère: 19 ans, diabétique depuis l'âge de 6 ans.

Traitée à l'insuline.

L'enfant: né par césarienne, 3 semaines avant terme.

PN: 3480 g.

Le 31-5-1972:

taille: 84 cm,(-1DS), poids: 13,6 Kg (+½ds)

Le 20-3-1973: épreuve:

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
glyc.	0,60	0,79	1,65	1,87	1,50	1,06	1,26	1,33	0,95	1,02
insul.	20	20	140	120	112	52	45	62	21	-

$p = 0,01$

$a = 103$

Le 17-4-1974:

taille: 102 cm, poids: 18,2 Kg (+1DS)

Le 3-10-1974 : épreuve:

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
glyc.	0,80	0,85	0,95	1,23	1,24	1,14	1,29	1,04	0,73	0,97
insul.	19	18	33	50	63	38	70	45	15	15

$p = 0,01$

$a = 88$

Observation n° 45: A. Sandrine, née le 11-5-1970 FR 10222

La mère: 21 ans, diabète depuis l'âge de 18 ans, bien équilibré.

L'enfant: né par césarienne sur hydramnios, à la 36ème semaine.

PN: 3900 g.

Hospitalisé à la naissance.

Le 28-11-1973: épreuve:

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
insul.	19	15	64	72	72	64	42	16	18	15

p = 0,01

a = 72

Le 29-5-1974:

taille: 101 cm , poids: 17 Kg (+1DS)

Observation n° 46: C. Willy, né le 21-6-1970 FR 10394

La mère: 24 ans, 1ère grossesse, diabétique depuis l'âge de 14 ans. Traitée par le régime et les sulfamides, mise à l'insuline à la fin de la grossesse.

L'enfant: acc. spontané 4 semaines avant terme. Forceps.

PN : 3300 g.

Hospitalisé à la naissance, hypoglycémie à 0,10 g/l le 3ème jour.

Le 25-9-1974: épreuve:

taille: 97 cm (-1DS), poids 15 Kg (normal)

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
glyc.	0,63	0,60	0,60	0,62	0,62	0,62	0,90	0,70	0,80	0,88
insul.	12	7	12,5	14	10	7,5	25	11	18	22

p = 0,01

a = 49

Observation n° 47: C. Thibault, né le 17-9-1970 FR 10697

La mère: 24 ans, 2ème grossesse, diabète insulino-dépendant depuis l'âge de 17 ans.

L'enfant: né par césarienne 3 semaines avant terme.

PN : 3780 g.

Hospitalisé à la naissance.

Le 5-10-1973: épreuve:

taille: 94 cm, poids: 13,5 Kg (normaux)

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
glyc.	0,56	0,65	0,53	0,77	0,80	0,84	0,48	0,99	0,67	0,42
insul.	14	15	14	18	19	19	23	35	18	12,5

p = 0,01

a = 29

Observation n° 48: T. Sophie, née le 17-12-1970 FR 11162

La mère: diabétique depuis l'âge de 14 ans, traitée à l'insuline pendant 9 ans puis aux sulfamides.

De nouveau, insuline pendant la grossesse.

L'enfant: né par césarienne 3 semaines avant terme.

PN : 3700 g.

Hospitalisé à la naissance: hypoglycémie à 0,18g/l

Le 24-10-1974: épreuve:

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
glyc.	1,08	1,17	1,83	2,04	1,26	1,18	1,48	0,98	1,19	1,22
insul.	28	19	85	100	30	20	28	15	12	12

$p = 0,01$

$a = 87$

Le 4-12-1974:

taille: 100 cm, poids: 15 Kg (normaux)

Le 9-4-1975:

taille: 103 cm, poids: 14,4 kg (-1DS)

Le 6-5-1975: épreuve:

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
glyc.	0,74	0,78	1,17	1,29	1,30	0,96	0,67	0,71	0,71	0,81
insul.	13	9	42	40	56	38	16	10	6	7

$p = 0,01$

$a = 67$

Observation n° 49: V. Véronique, née le 12-3-1971 FR 11769

La mère: 24 ans, diabétique depuis l'âge de 17 ans, traitée à l'insuline. Bien équilibrée.

L'enfant: acc. spontané 11 semaines avant terme.

PN : 2000 g.

Hospitalisé à la naissance: prématuré.

Le 15-3-1972:

taille: 73 cm, poids: 10,5 Kg (+1DS)

Le 13-6-1974: épreuve: poids: 16 Kg.

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
glyc.	0,73	0,79	0,86	0,79	0,95	0,97	1,11	0,94	1,02	0,91
insul.	22	20	33	20	33	30	40	33	40	26

$p = 0,01$

$a = 57$

Observation n° 50: F. Emmanuelle, née le 16-4-1971, C

L'enfant: né par césarienne, cri immédiat.

PN: 3700 g.

Le 24-9-1975: épreuve:

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
glyc.	0,80	0,82	1,43	1,59	1,56	1,46	1,13	1,05	0,66	0,62
insul.	7	6	22	37	30	40	24	21	6	6

$r = 0,922$

$a = 32$

Observation n° 51: D. Laurent, né le 26-4-1971

FR 11814

La mère: 20 ans, diabétique traitée à l'insuline depuis l'âge de 6 ans.

L'enfant: né par césarienne 2 semaines avant terme.

PN : 3680 g.

Hospitalisé à la naissance, glycémie à 0,14 le 1er jour.

Le 2-5-1973:

taille: 87,5 cm, poids: 12,2 Kg (normaux)

Le 3-10-1974: épreuve:

poids: 15 Kg.

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
glyc.	0,83	0,87	1,13	1,31	1,20	0,93	0,98	1,01	1,21	0,83
insul.	19	16	30	30	25	10	17	17	23	15

p = 0,01

a = 27

Observation n° 52: L. Patrice, né le 19-5-1971

FR 11884

La mère: 31 ans, 4ème grossesse, diabète gravidique à 8 mois de grossesse, bien équilibré.

L'enfant: né par césarienne 2 semaines avant terme.

PN : 2860g.

Le 14-6-1974: épreuve:

taille: 92 cm (- ½DS), poids: 13 Kg (- 1DS)

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
glyc.	0,60	0,67	0,82	1,05	0,84	0,86	0,76	0,76	0,76	0,64
insul.	20	19	23	36	22	25	22	26	18	18

p = 0,01

a = 32

Observation n° 53: L. Patrice, né le 4-6-1971

FR 11853

La mère: 23 ans, diabétique depuis l'âge de 12 ans.

Traitée à l'insuline et bien équilibré jusqu'en 1968. Très instable depuis.

L'enfant: né par césarienne, 4 semaines avant terme.

PN: 3400 g.

Hospitalisé à la naissance.

Le 25-5-1974: épreuve:

poids: 18,5 Kg

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
glyc.	0,76	0,73	0,71	1,03	0,98	0,97	0,53	0,94	-	-
insul.	17	16,5	20	33	29	30	20	21	-	-

p = 0,05

a = 28

Observation n° 54: V. Marie-Sophie, née le 23-6-1971 FR 12056

La mère: 25 ans, 3ème grossesse, diabétique depuis l'âge de 17 ans, traitée à l'insuline, très bien équilibrée.

L'enfant: acc. provoqué, 4 semaines avant terme.

PN : 3360 g.

Hospitalisé à la naissance.

Hypoglycémie à 0,10 g/l le 4ème jour.

Le 28-6-1972:

taille: 70 cm(-1ds), poids: 9,8 Kg (+ 1DS)

Le 2-10-1974: épreuve: 16,5 Kg.

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
insul.	32	26	37	37	50	52	37	34	18	17

p = 0,01

a = 58

Observation n° 55: S. Sophie, née le 24-6-1971

La mère: 23 ans, 2ème grossesse, diabétique traitée à l'insuline depuis l'âge de 12 ans.

L'enfant: né par césarienne.

PN : 3260 g.

Hospitalisé à la naissance, glycémie à 0,18 g/l.

Le 2-5-1973:

taille: 84 cm, poids: 12 Kg (normaux)

Le 19-9-1974: épreuve:

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
glyc.	0,67	0,63	0,76	1,04	1,19	0,93	0,71	0,80	0,53	0,64
insul.	20	18	22	40	50	54	30	24	17	17

p = 0,01

a = 59

Observation n° 56 : J. Philippe, né le 25-6-1971 FR 12109

La mère: 22ans, diabétique depuis l'âge de 20 ans.

traitée à l'insuline, bien équilibré pendant la grossesse.

L'enfant: Acc. spontané 3 semaines avant terme.

PN: 4000 g.

Hospitalisé à la naissance.

Le 21-6-1972:

taille: 75 cm, poids: 8350 g (-1DS)

Le 22-10-1974: épreuve:

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
glyc.	0,64	0,85	1,44	2,26	2,29	2,30	1,72	1,70	1,42	0,86
insul.	17	16	31	54	45	60	32	39	19	15

p = 0,01

a = 27

Le 1-4-1975: épreuve:

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
glyc.	0,76	0,70	1,25	1,38	1,32	1,34	1,50	1,10	0,52	0,59
insul.	17	16	34	52	35	41	68	30	18	12

p = 0;01

a = 44

Observation n° 57: S. Dalila, née le 24-7-1971 FR 12211

La mère: 38 ans, 10 ème grossesse, diabète découvert en 1967, obèse.

L'enfant: né à terme, parles voies naturelles.

PN : 5080 g.

Hospitalisé à la naissance: aspect évocateur.

Le 4-4-1973:

taille: 82 cm, poids: 14,8 Kg (+ 3 DS)

Le 27-3-1974: épreuve:

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
glyc.	0,91	0,73	0,85	1,01	1,20	1,21	0,80	1,16	0,83	1,12
insul.	12	10	30	26	35	33	13	32	13	21

p = 0;01

a = 44

Observation n° 58: V. Franck, né le 2-8-1971 FR 12281

La mère: 24 ans, diabète insulino-dépendant.

L'enfant: acc. 3 semaines avant terme par les voies naturelles

Forceps.

PN : 2820 g.

Hospitalisé à la naissance. Glycémie à 0,10 le 2ème j.

Le 6-3-1974:

taille: 90 cm, poids: 12,5 Kg (normaux)

Le 24-6-1975: épreuve:

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
glyc.	0,69	0,69	1,04	1,18	1,28	1,22	0,96	0,49	0,62	0,64
insul.	7	7	20	28	42	40	18	7	7	7

p = 0,02

a = 45

Observation n° 59: D. Sandrine, née le 21-12-1971 FR 11874

La mère: 21 ans, diabétique insulino-dépendante depuis l'âge de 14 ans.

L'enfant: né par césarienne 3 semaines avant terme.

PN : 4000 g. Hospitalisé à la naissance.

Hypoglycémie à 0,28 le 4ème jour.

Le 14-2-1975: épreuve:

Le 14-2-1975: épreuve:

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
insul.	17,5	18	90	92	96	78	70	16	13,5	14,5

p = 0,01

glyc. de 0,69 à 1,15

a = 218

Observation n° 60: V. Elie, né le 28-12-1971

FR 12896

La mère: 23 ans, diabétique depuis l'âge de 10 ans, traitée à l'insuline. Plusieurs accidents hypoglycémiques pendant la grossesse.

L'enfant: né par césarienne 4 semaines avant terme.

PN: 3390 g.

Hospitalisé le 1er jour. Aspect non évocateur.

Le 4-3-1975: épreuve:

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
insul.	16	15	40	44	44	18	19	13,5	16	14

p = 0,01

a = 88

Observation n° 61: A. Carole, née le 4-2-1972

FR 13457

La mère: 21 ans, 1ère grossesse, diabète gravidique apparu au 5ème mois. Traitée à l'insuline.

L'enfant: acc. spontané 3 semaines avant terme.

PN: 3340 g.

Hospitalisé le 1er jour.

Hypoglycémie à 0,23 g/l le 2ème Jour.

Le 30-5-1975: épreuve:

temps	-30	0	15	30	45	60	120	180	3H30	4H
insul.	10	10	43	52	34	29	32	14	10	13

p = 0,01 glyc. de 0,55 à 1,21g/l

a = 59

Observation n° 62: F. Frédéric, né le 3-7-1972,

FR 13871

La mère: 25 ans, diabétique insulino-dépendante depuis l'âge de 6 ans. Bien équilibré jusqu'alors, déséquilibre en fin de grossesse.

L'enfant: né par césarienne 4 semaines avant terme.

PN : 3700 g.

Hospitalisé à la naissance: pneumothorax du sommet gauche.

Le 12-12-1974: épreuve:

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
insul.	16	9	36	26	34	23	21	5	7	6,5

p = 0,01 glyc. de 0,55 à 1,29g/l.

a = 40

Observation n° 63: C. Stéphane, né le 24-8-1973 FR 15539

La mère: 22 ans, diabétique depuis l'âge de 14 ans.
Traitée à l'insuline.

L'enfant: Acc. provoqué à 38 semaines.

PN : 4300 g.

Hospitalisé à la naissance: aspect typique.

Hypotonie axiale.

Le 6-11-1975: épreuve: poids: 12Kg.

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
glyc.	0,71	-	1,40	1,34	1,40	1,82	1,98	1,08	1,08	-
insul.	-	24	74	43	36	88	90	50	50	-

p = 0,02

a = 62

Observation n° 64: L'H. Xavier, né le 31-7-1972 FR 13940

L'enfant: acc. spontané 7 semaines avant terme. Forceps.

PN: 2680 g.

Hospitalisé le 1er jour: prématurité, microcéphalie.

Le 17-1 -1973:

taille: 64 cm(-1DS), poids: 6550 g.(-1DS)

Le 9-3-1973: épreuve:

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
insul.	-	8	104	116	20	27	10	15	13	9

p = 0,01

a = 150

Observation n° 65: O. Stéphane, né le 28-10-1972

La mère: diabète insulino dépendant.

L'enfant: terme dépassé de 10 jours; présentation céphalique

Cri immédiat, Apgar: 10/10.

PN: 4000 g.

Le 6-11-1972: épreuve:

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
glyc.	-	0,48	0,91	1,24	1,34	0,90	0,66	0,66	-	-
insul.	-	16	25	42	46	32	25	18	-	-

p = 0,01

a = 35

Observation n° 66: D. Valérie, née le 20-2-1973 FR 15251

La mère: 38 ans, diabétique depuis l'âge de 14 ans

Rétinopathie depuis 3 ans. Traitée à l'insuline.

L'enfant: né par césarienne à la 37ème semaine.

PN : 2660 g. Légère cyanose.

Hypoglycémie pendant 23 jours.

Microcéphalie.

Le 24-7-1973:

taille: 59 cm($\pm 1,5$ DS), poids: 5600 g.

Le 18-9-1973: épreuve:

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
glyc.	0,36	0,36	0,92	0,95	0,98	0,89	0,89	0,75	0,41	-
insul.	-	22	72	88	50	49	64	49	26	-

p = 0,02

a = 74

Observation n° 67: A. Hadjila, née le 4-3-1973 FR 14939

L'enfant: né par césarienne à terme.

PN : 4780 g.

Détresse respiratoire. Infection à streptocoque.

Le 22-3-1973: épreuve:

temps	0	15	30	45	60	90	2H	2H30	3H	3H30
glyc.	0,72	1,15	1,58	1,62	1,58	1,12	1,12	0,92	0,82	0,76
insul.	17	180	+200	190	78	55	23	16	15	16

r = 0,775

a = 177

Observation n° 68: L. Sandrine, née le 14-8-1973 FR 15531

La mère: diabétique depuis l'âge de 2 ans, traitée à l'insuline.

L'enfant: acc. à la 33ème semaine, par le siège.

PN: 2950 g.

Paraparésie des 2 membres inférieurs ayant régressé à la 15ème mn.

Aspect typique.

Le 17-9-1974: épreuve:

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
glyc.	-	0,64	1,24	1,48	1,34	1,48	1,36	1,08	-	-
insul.	-	20	150	190	130	220	210	120	-	-

p = 0,01

a = 212

Observation n° 69: G. Julie, née le 22-2-1974 FR 16277

La mère: diabétique depuis l'âge de 7 ans, traitée à l'insuline, très instable.

L'enfant: né par césarienne, âge foetal: 36 semaines.

Souffrance foetale probable.

PN: 2840 g.

Le 23-11-1974:

taille: 70 cm. poids: 7,5 Kg (-1DS)

Le 5-3-1974: épreuve:

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
glyc.	-	0,68	1,13	1,48	1,36	1,24	-	1,02	0,68	-
insul.	-	7,5	91	120	110	125	112	104	82	-

p = 0,02

a = 52

Observation n° 70: M. Maryline, née le 18-12-1974 FR 17375

La mère: diabète type I, classe A, depuis Octobre 1974

L'enfant: né par césarienne.

PN : 3400 g.

Facies typique, hypotonie.

Le 12-2-1975: épreuve:

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
insul.	-	13,5	60	220	92	33	15	19	-	-

$p = 0,01$ glyc. de 0,54 à 1,38g/l $a = 234$

Observation n° 71: C. Fabrice, né le 4-1-1975 FR 17509

La mère: diabète à 32 ans, traité par le régime et les sulfamides.

L'enfant: acc. spontané par le siège, à 34 semaines.

PN : 3400 g.

Hypotonie totale: "poupée de chiffon".

Hypoglycémie à 0,04 g/l.

Crise convulsive à 1 mois et demi.

Le 5-3-1975: épreuve:

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2H	2H30	3H
glyc.	-	0,73	0,97	1,13	1,13	1,38	0,97	0,52	0,64	0,73
insul.	-	10	95	100	144	200	95	26	13	11

$r = 0,896$

$a = 251$

Le 20-10-1975:

taille: 74 cm (+1DS) poids: 9700 g.(normal)

Observation n° 72 : R. Yasmina, née le 6-2-1975 FR 17539

La mère: diabétique depuis 2 ans, traité par le régime, puis à l'insuline, très mal équilibré.

L'enfant: acc. spontané à la 38ème semaine.

PN : 3980 g.

Glycémie spontanée : 0,10 g/l, à l'entrée.

Aspect caractéristique.

Le 20-9-1975: épreuve:

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
glyc.	-	0,45	1,08	1,40	1,34	1,36	1,09	0,31	-	-
insul.	-	205	290	400	330	425	480	180	-	-

présence d'anticorps anti-insuline.

$r = 0,810$

$a = 240$

Observation n° 73: O. Marie-Neige, née le 7-2-1975 FR 17532

La mère: prédiabète avec HGP perturbée.

43 ans, obèse, actuellement normale après régime.

L'enfant: né par césarienne (age gestationnel: 37 semaines)

PN : 2770 g.

Hypotonie axiale, difficultés respiratoires.

Le 18-3-1975: épreuve:

taille: 56 cm , poids: 5050 g.

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
glyc.	-	0,61	1,03	1,20	1,03	0,86	0,57	0,52	-	-
insul.	-	11	48	64	45	31	12	9	-	-

$r = 0,993$

$a = 80,5$

Observation n° 74: B. Xavier, né le 12-2-1975

FR 17548

La mère: 34 ans, 3ème grossesse, diabétique depuis l'âge de 24 ans, traitée par le régime, puis à l'insuline à la fin de la grossesse.

L'enfant: né par césarienne à 36 semaines.

PN : 3320 g.

Hypoglycémie à 0,10 le 1er jour.

Le 24-2-1975 (age : 12 jours) épreuve:

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2H	2H30	3H
glyc.	-	0,45	0,91	1,14	1,12	1,15	0,80	0,50	0,41	-
insul.	-	21	84	80	112	150	96	44	30	-

$r = 0,881$

$a = 120$

Observation n° 75: M. Virginie, née le 29-10-1975

FR 18605

La mère: 1ère grossesse, diabétique depuis l'âge de 15 ans. Traitée à l'insuline, mal équilibrée à la fin de la grossesse.

L'enfant: acc. spontané à la 39ème semaine.

Aspect typique. Hypotonie.

Le 4-12-1975: épreuve:

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
glyc.	-	0,67	0,61	0,81	1,20	0,98	0,91	0,88	-	-
insul.	-	40	41	55	88	85	110	66	-	-

$r = 0,759$

$a = 101$

Observation n° 76: M. Claire, née le 17-11-1975

FR 18692

La mère: 25 ans, diabétique depuis l'âge de 16 ans.

Traitée à l'insuline, déséquilibre permanent.

L'enfant: né par césarienne à la 36ème semaine.

PN : 3020 g.

Hypotonie et cyanose.

Le 29-12-1975: épreuve:

Le 29-12-1975: épreuve:

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2H	2H30	3H
glyc.	-	0,70	0,96	0,96	1,40	1,52	0,82	0,68	-	-
insul.	-	68	76	128	164	240	184	94	-	-

$r = 0,742$

$a = 141$

Observation n° 77: C. Angélique, né le 16-4-1972 FR 13569

La mère: 35 ans, diabétique depuis l'âge de 24 ans, traitée par le régime, puis insuline pendant la grossesse.

L'enfant: acc. 5 semaines avant terme.

PN : 2000 g.

Le 6-2-1976: épreuve:

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
glyc.	0,79	0,73	1,48	1,90	2,58	1,12	1,10	0,79	0,63	0,62
insul.	8	6	23	29	20	14	23	12	6	6

$r = 0,901$

$a = 17$

Observation n° 78: B. Sylvie, née le 27-6-1960 FR 7097

La mère: diabète découvert à la 3ème grossesse, négligé puis traité au Diabinèse et à l'insuline.

Enfant: présente des glycosuries intermittentes.

Son poids est normal.

Le 18-6-1968: épreuve:

temps	-30	0	15	30	45	60	90	3H	3H30	4H
glyc.	0,75	0,75	-	1,20	-	1,10	0,86	1,13	1,06	0,92
insul.	12	14	-	44	-	26	20	44	24	18

$r = 0,891$

$a = 64$

Observation n° 79: M. Roland, né le 28-6-1970, FR 16046

Le père: obèse et prédiabétique.

L'enfant: PN: 3000 g.

glycosurie intermittente, découverte à l'âge de 4 ans. HGP plate. Pas de traitement.

Il a été porté le diagnostic de diabète biochimique familial.

Le 21-2-1974: épreuve: taille: 100 cm, poids: 15 Kg.

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
glyc.	1,23	1,07	1,38	1,13	1,48	1,34	1,42	1,06	0,90	0,94
insul.	16	13	26	21	32	24	35	15	13	13

$r = 0,900$

$a = 36$

Le 27-3-1975: épreuve:

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
glyc.	1,14	1,07	1,29	1,51	1,67	1,34	1,25	1,17	1,03	0,97
insul.	16	16	19	20	24	18	17	16	15	15

$r = 0,959$

$a = 13$

Observation n° 80: D. Cathérine, née le 24-9-1957 FR 9619

Antécédents diabétiques chez l'oncle paternel, le grand-père paternel, une grand-tante maternelle.

L'enfant: PN: 3400 g.

Diabète révélé par l'apparition d'une polyurie, d'une polydypsie à 12 ans (1969).

Le régime et le Diabinèse furent inefficaces.

Mise à l'insuline en février 1971, car les glycosuries augmentaient.

Diabète difficile à équilibrer: écarts de régime, malaises hypoglycémiques.

Le 17-12-1969: épreuve:

taille: 162 cm (+ 2DS), poids: 48 Kg (- ½ DS)

temps	- 30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
glyc.	-	1,29	1,63	1,87	2,28	2,34	2,82	2,82	2,70	2,27
insul.	-	18	25	28	32	35	27	29	26	27

$r = 0,550$

$a = 5$

Le 12-2-1971: épreuve:

temps	- 30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
glyc.	-	2,61	2,96	2,96	3,14	3,34	3,82	4,04	3,92	3,46
insul.	23	29	38	31	43	35	33	-	30	41

$r = 0,017$

absence de corrélation

Observation n° 81: U. J.-Jacques, né le 26-2-1952 FR 8500

Antécédents diabétiques: la mère, diabète non insulino-dépendant. Un oncle maternel. Une soeur atteinte de diabète rénal.

L'enfant: diabète juvénile, familial, avec légère obésité. PN: 4000 g.

Traité par le régime et un amaigrissement, les glycosuries sont restées inférieures à 5 g/j.

Le 10-4-1969: épreuve:

temps	-1H30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
glyc.	-	1,26	1,37	1,91	2,00	2,80	2,76	1,72	1,35	1,22
insul.	13	11	30	28	30	33	54	19	13	12

$r = 0,832$

$a = 19$

Le 2-12-1975: épreuve:

temps	-30	0	15	30	45	60	90	2H30	3H30	4H
glyc.	2,10	2,14	2,69	3,10	3,39	3,50	3,47	2,71	2,38	2,17
insul.	11,5	9,5	22,5	20	22	21	19	11,5	13	15

$$r = 0,712$$

$$a = 6,5$$

Les glycémies sont exprimées en grammes par litre.

Les insulínémies sont exprimées en micro-unités par millilitre.

EN REFERENCE:

CHIFFRES OBTENUS PAR H. LESTRADET et Coll.(14)

Enfants de 3 mois à 3 ans:

temps	0	30	60	120	180
glyc.	70	106,5	99,7	79	65
DS	15,3	29,3	22,2	23,4	20,2

Enfants de 3 ans à 15 ans:

temps	0	30	60	120	180
glyc.	77,7	120	116	88	70
DS	15,4	28,8	29,1	22,9	18,1

Les glycémies de cette étude sont exprimées en milligrammes pour 100 millilitres de plasma.

Nous avons considéré comme pathologiques, les résultats situés à plus ou moins 2 DS de ceux proposés dans cette étude. Cette application n'est en fait valable que pour les déviations supérieures à la moyenne (LESTRADET), mais la majorité des auteurs l'utilise comme nous-mêmes.

CHAPITRE III

LES RESULTATS

Nous avons collecté 77 observations d'enfants de mère diabétique, observations comportant bien sur une épreuve d'HGPO avec dosage de l'insuline immunoréactive.

Nous n'avons pas retenu les observations des enfants dont le coefficient de liaison était de valeur insuffisante (absence de régression). Elles sont au nombre d'une dizaine et les enfants n'ont pas eu de nouvelle épreuve à ce jour.

Nous avons examiné successivement :

- . les courbes d'HGP en comparant les chiffres aux critères de LESTRADET (14) et tenant compte de l'âge.
- . les courbes d'insulinémie en nous référant aux chiffres obtenus chez nos témoins normaux (tableau 1)
- . le coefficient de corrélation.
- . la sensibilité pancréatique.
- . la susceptibilité pancréatique : la pente de la droite de régression.
- . le rapport éventuel avec l'âge, le poids, la taille, au moment de l'épreuve.

1. Les nouveaux nés et les nourrissons jusqu'à un an :

Il nous a semblé logique d'isoler et d'étudier à part ces enfants de mère diabétique, qui ont pu avoir une épreuve pendant leur première année.

11. Ces enfants sont au nombre de 13 : 10 d'entre eux ont de 15 jours à 2 mois, les trois autres ont près de un an.
12. Les coefficients de liaison sont très significatifs : la moyenne est de 0,837.
13. Six de ces enfants ont une hyperglycémie provoquée normale. Les autres ont des chiffres supérieurs aux critères donnés par LESTRADET pour des enfants de moins de trois ans ; l'un d'entre eux a même un pic glycémique de 1,62 g/l à 45 mn. En revanche, les chiffres moyens rentrent dans la normale.
14. Les insulinémies sont toutes très élevées : deux enfants seulement

ont des valeurs dans la limite de notre étude de témoins (obs. n° 73 et 65). (chiffres normaux : $62 \mu\text{U/ml} \pm 10$ à 45 et 60 minutes).
L'insulinémie à jeun est élevée, la moyenne est à $35 \mu\text{U/ml}$.
Nous n'avons retrouvé d'anticorps anti-insuline que chez un enfant. (obs. n° 72).

15. Les pentes sont variées :

- . trois enfants ont un chiffre correspondant à la normale de nos témoins (106 ± 32), mais il n'est pas sur que cette pente calculée chez nos témoins soit valable pour des enfants si jeunes.
- . trois enfants ont une pente basse (obs. n° 65, 66, 69).
- . les sept autres ont une pente franchement élevée : leur moyenne est à 201. (témoins normaux pente : 106 ± 32 , à ± 2 DS).

2. Les enfants de mère diabétique, (agés de plus de 2 ans 1/2) :

Ces enfants ont des âges au moment de l'épreuve, variant de 2 ans 1/2 à 16 ans, la majorité d'entre eux ayant de trois à cinq ans.

Les pentes varient de 17 à 335 et représentent donc un échantillonnage complet des possibilités de notre méthode (nos témoins normaux se situent entre 74 et 138 à ± 2 DS).

Ces enfants au nombre de 64 ont permis de relever 92 épreuves car certains d'entre eux ont eu plusieurs épreuves successives.

21. Les coefficients sont tous très significatifs : supérieurs à 0,900 (nous n'avons pas calculé le chiffre exact, car notre ancienne notation utilisait le pourcentage de risque et non pas la valeur propre du coefficient).

22. En considérant la pente, il apparaît trois groupes :

- . 27 épreuves se situent dans les limites de nos témoins normaux.
- . 51 épreuves ont des pentes inférieures à la normale, dont deux inférieures à 20.
- . 14 ont des chiffres supérieurs à la normale (à 2 DS)

23. La sensibilité pancréatique est très variable :

- . elle est généralement inférieure à celle obtenue chez nos témoins ($0,81 \pm 0,04 \text{ g/l}$)
- . la plupart des sujets ont un chiffre situé entre 0,55 et 0,80 g/l

la moyenne calculée est de 0,61 g/l.

- . 13 enfants ont un chiffre inférieur à 0,50 g/l.
- . 2 enfants ont un chiffre proche de 1 g/l (obs. n° 48 et 19)

24. La comparaison des HGPO et des insulinémies permet de faire quatre groupes :

- . 1er groupe : HGPO et insulinémie sensiblement normales.
(tableau 3)
- . 2e groupe : hyperglycémie et hyperinsulinémie associées
(tableau 4)
- . 3e groupe : hyperglycémie avec insuline normale ou basse. (tab. 5)
- . 4e groupe : hyperinsulinémie isolée (tableau 6)

TABLEAU 3

HGPO NORMALE
(insulinémie normale ou basse)

observations	Pente	Age	Insul.	Sensib.	Remarques
2.B.Jacques	63	11	55 (45)	0,56	
4.F.Bruno	140	12	74 (30)	0,74	- 1 DST
11.M.Luc	37	8 1/2	38 (45)	0,60	+ 1 DSP I. basse
16.R.Corine	68	7 1/2	44 (15)	0,59	I. basse
20.B.Fred.	39	5	34 (30)	0,63	I. basse
22.F.J-Chris.	73	9	58 (30)	0,86	
24.B. Annie	45	3 1/2	40 (45)	0,42	I. basse
25.E. Phil.	84	4	66 (60)	0,66	+ 2 DST
	84	5	66 (30)	0,68	+ 2 DST + 1 DSP
27.D.Christ.	43	3	32 (45)	0,53	I. basse
28.V.Marie S	58	4	70 (45)	0,43	+ 1 DST
29.M.Bruno	35	5	40 (30)	0,71	I. basse
30.G.Valérie	78	4	100 (30)	0,44	+ 1 DST
	72	7	69 (30)	0,69	
31.F.Gilles	73	5	62 (30)	0,71	+ 1 DST
33.B.Lauren.	32	4 1/2	34 (2,5h)	0,64	I. basse
34.L.Eliane	37	2 1/2	33 (30)	0,46	+ 1,5 DSP I. basse
	106	7	56 (30)	0,71	- 1,5 DST
35.T.Eric	94	3	37 (15)	0,60	I. basse
	59	6 1/2	37 (30)	0,64	I. basse
36.B.Sylvie	34	4	42 (60)	0,42	
37.M.Agnès	30	3	22 (45)	0,54	I. basse
	100	6	58 (45)	0,67	
40.D.Pasc.	23	3	17 (45)	0,41	I. basse
	66	4	70 (45)	0,68	
43.S.Muriel	118	3	75 (15)	0,67	
45.A.Sand.	72	3 1/2	72 (30)	0,72	
46.C.Willy	49	4	25 (90)	0,60	+ 1 DST I. basse

TABLEAU 3 (suite)

observations	Pente	Age	Insul.	Sensib.	Remarques
47. S. Thib.	29	3	35 (2,5h)	0,42	I. basse
49. V. Véron.	57	3	40 (90)	0,73	I. basse
50. F. Emma.	32	4 1/2	40 (60)	0,62	I. basse
51. D. Laur.	27	3 1/2	30 (30)	0,83	I. basse
52. LO. Pat	32	3	36 (30)	0,60	- 1 DSP I. basse
53. LA. Pat.	28	3	33 (30)	0,73	I. basse
54. V. M-Soph.	58	3 1/2	52 (60)	0,73	+ 1 DST
55. S. Sophie	59	3	54 (60)	0,53	
57. S. Dalila	44	3	35 (45)	0,73	+ 2 DSP I. basse
58. V. Franck	45	4	42 (45)	0,49	
60. V. Elie	88	3 1/2	44 (30)	-	
61. A. Carol.	59	3	52 (30)	0,55	
62. F. Fred.	40	2 1/2	34 (45)	0,55	I. basse
44. D. Fred.	88	5	70 (90)	0,73	
48. T. Sophie	67	4 1/2	56 (45)	0,67	

Insul. = insulïnémie maximale au cours de l'épreuve, temps entre parenthèses.

I. basse = insulïnémie inférieure à 40 μ U/ml au cours de l'épreuve (chiffre maximal de l'épreuve).

Le poids est calculé en DS par rapport à la taille.

La taille est comparée à la taille normale pour l'âge.

Les poids et tailles normaux ne sont pas mentionnés.

TABLEAU 4

HYPERGLYCEMIE & HYPERINSULINEMIE

observations	Glyc.	Insul.	Pente	Sensib.	Age	Remarques
7 R. Gérard	1,80 (30)	120 (30)	92	0,64	10	- 2 DST
15. R. Genev.	1,93 (45)	132 (30)	83	0,52	8 1/2	+ 2,5 DSP
42. V. Denis	1,62 (60)	101 (90)	87	0,58	3	
	1,37 (90)	-	53	-	4 1/2	
44. D. Fred.	1,87 (30)	140 (15)	103	0,60	3	
	1,24 (45)	70 (90)	88	0,73	5	+ 1 DSP
48. T. Sophie	2,04 (30)	100 (30)	87	0,98	4	à jeun ?
	1,30 (45)	56 (45)	67	0,67	4 1/2	- 1 DSP

TABLEAU 5

HYPERGLYCEMIE AVEC INSULINE NORMALE OU BASSE

observations	Glyc.	Insul.	Pente	Sensib.	Age	Remarques
5. S. Franck	2,00 (30)	60 (30)	30	0,54	5	+ 2 DSP
10. H. J-Fr.	1,69 (45)	74 (45)	59	0,69	6	- 2 DS
	1,14 (30)	62 (45)	56	0,61	9	
14. C. Corine	1,70 (60)	64 (90)	31	0,46	6	
18. B. Laur.	1,79 (45)	37 (30)	19	0,44	7	I. basse
23. P. Patrick	1,86 (30)	90 (60)	61	0,58	2 1/2	
	1,16 (60)	54 (45)	70	0,62	6	
26. S. Sand.	1,82 (45)	66 (45)	47	0,41	4 1/2	
56. J. Phil.	2,30 (60)	60 (60)	27	0,85	3 1/2	
	1,50 (90)	60 (90)	44	0,52	4	
63. C. Steph.	1,98 (90)	-	62	0,71	2 1/2	
77. C. Ang.	1,90 (30)	29 (30)	17	0,63	4	I. basse

Glyc. = glycémie maximale au cours de l'HGPO, temps entre parenthèses.

Insul. = insulïnémie maximale au cours de l'épreuve, temps entre parenthèses.

TABLEAU 6

HYPERINSULINISME

observations	Glyc.	Insul.	Pente	Sensib.	Age	Remarques
1. E. Georges	1,14 (90)	64 (60)	84	0,58	11	+ 1 DSP
	1,29 (30)	105 (30)	139	0,51	16	+ 2 DSP
3. M. Christ.	1,20 (45)	150 (45)	151	0,30	8 1/2	
	1,18 (45)	175 (60)	215	0,56	10 1/2	+ 4 DST
	1,23 (30)	240 (45)	335	0,61	11 1/2	+ 4 DST
6. H. Christ.	1,45 (45)	82 (60)	53	0,66	7 1/2	+ 1 DST
	1,06 (30)	110 (30)	90	0,34	10 1/2	
	1,41 (30)	80 (30)	98	0,60	13	normal
8. M. Nathal.	1,15 (15)	110 (30)	158	0,59	7	
	1,55 (45)	90 (45)	98	0,69	10 1/2	- 1 DST
	3,48 (-)	194 (30)	259	0,69	12	
9. F. Genev.	1,32 (30)	100 (30)	97	0,62	10	- 2 DST
12. C. Thier.	1,14 (30)	120 (30)	282	0,72	10	+ 1 DST
13. L. Karine	1,27 (30)	100 (45)	98	0,50	9	+ 1,5 DST
	1,36 (30)	98 (30)	145	0,89	10	- 1 DSP
17. C. Christ.	1,17 (45)	108 (45)	126	0,47	8	- 2 DST
19. C. Franck	1,40 (45)	28 (2,5h)	21	1,00	3	
	0,95 (30)	43 (30)	110	0,60	7	
	1,56 (30)	92 (30)	104	0,78	10	
21. G. Sylvie	1,14 (45)	72 (45)	83	0,56	6	+ 1 DST
	1,23 (45)	96 (45)	198	0,89	9	+ 1 DSP
32. S. Rémy	1,35 (30)	104 (30)	130	0,74	3 1/2	
	1,22 (30)	116 (45)	163	0,70	5	
38. C. Isabel.	1,20 (45)	50 (45)	57	0,67	3 1/2	
	1,46 (60)	105 (60)	108	0,78	7	
39. B. Sylvie	1,51 (30)	160 (90)	146	0,59	3	
41. D. Xavier	1,16 (30)	150 (30)	161	0,60	3	
59. D. Sand.	1,15 (-)	96 (45)	218	0,69	4 1/2	

Glyc. = glycémie maximale au cours de l'HGPO, temps entre parenthèses

Insul. = insulinémie maximale au cours de l'épreuve, temps entre parenthèses.

CHAPITRE IV

DISCUSSION

1. Les nouveaux nés et nourrissons de mère diabétique

11. Les enfants formant ce groupe ont tous un coefficient de liaison très significatif, montrant une fois de plus que la réponse insulino-linique suit bien une variation linéaire et ceci même pendant le premier mois de leur vie.
12. L'épreuve d'HGPO est anormale chez 7 de ces enfants (obs. n° 67, 68, 69, 70, 71, 72, 76).
6 d'entre eux ont un âge de 15 jours à un mois et sortent tout juste de la phase post-natale des grands troubles métaboliques (BAUER : 140). Quelles qu'en soient les causes, ces troubles de l'HGP sont sans aucun doute la conséquence d'une tolérance au glucose encore bien troublée, il n'est donc pas possible d'en tirer un pronostic.
13. Les insulinémies sont toutes nettement élevées (en dehors de deux enfants). La moyenne des insulinémies à jeun est de 35 μ U/ml, assez élevée en comparaison aux témoins normaux, ($16 \pm 1,5$ uU/ml).
14. L'étude au moyen de la pente donne un aspect légèrement différent :
 - . les trois enfants ayant une pente comparable à celle de nos témoins normaux ont une HGPO normale et des insulinémies légèrement augmentées ou à la limite supérieure de la normale.
 - . les trois enfants ayant une pente basse ont pour deux d'entre eux, une HGPO normale avec des insulinémies à la limite supérieure de la normale.

Donc sur ces six enfants, à pente normale ou basse, cinq n'ont pas de troubles suffisants pour faire un pronostic quelconque et seraient sensiblement normaux.

En revanche, les sept enfants présentant une pente élevée (moyenne de 201) ont une HGPO élevée et une insulinémie très élevée :

- l'enfant qui présente des anticorps anti-insuline a des chiffres très élevés de l'insulinémie, mais n'a pas la pente la plus élevée (240) et possède une corrélation très significative : la présence des anticorps et de taux d'insuline très élevés se répercute assez peu sur la pente.
- la comparaison entre le poids de l'enfant et la pente permet de constater que ces enfants ont tous un poids normal ou supérieur à la normale pour leur âge (correspondance entre le poids et l'âge

gestationnel). Quatre enfants ont un poids de naissance supérieur 4 kilo. Sur les sept enfants présentant une pente élevée, cinq ont un poids supérieur de 2 DS à la normale, (avec hyperinsulinisme).

Donc, dans ce groupe, plus de la moitié des enfants ont une pente élevée avec HGPO et insulïnémie supérieures à la normale, ce qui ne surprend pas depuis que l'on connaît mieux ces enfants à la période post-natale.

2. Les enfants de mère diabétique

21. Nous ne pouvons pas envisager le rôle du coefficient car notre étude s'est limitée aux épreuves à coefficient normal et régression significative.

Or, ce coefficient semble n'avoir de valeur pronostique que lorsqu'il est bas ou peu significatif (cf les diabétiques). Son rôle est donc important et les épreuves ne donnant pas lieu à un coefficient suffisamment significatif doivent être répétées en essayant d'éliminer les causes d'erreur possible dans la réalisation de l'épreuve. Nous regrettons de ne pouvoir proposer une étude précise sur la perte de la liaison car il est possible que la constatation d'un coefficient bas soit le premier signe d'une évolution vers le diabète. Il ne s'agit que d'une supposition qu'il faudrait démontrer.

22. L'existence de troubles de l'HGPO et de la sécrétion d'insuline nous a permis de classer ces enfants en quatre groupes.

221. Les enfants ayant une HGPO et une insulïnémie sensiblement normales : 38 en tout soit 60%.

- . leur pente est inférieure ou égale à celle de nos témoins normaux.
- . 20 enfants ont une insulïnémie qui reste inférieure à 40 uU/ml et 18 d'entre eux ont un âge compris entre 3 et 5 ans (sur 30 enfants de moins de 5 ans)
- . la sensibilité pancréatique moyenne est de 0,61 g/l.
- . si l'on considère la répartition selon l'âge, il apparaît trois groupes distincts :
 - 1er groupe : 23 enfants
pente moyenne de 41
âge situé entre 2 ans 1/2 et 5 ans
sensibilité moyenne à 0,57 g/l

- 2e groupe : 8 enfants
 pente moyenne : 84
 âge de 3 à 5 ans
 sensibilité moyenne : 0,65 g/l
- 3e groupe : 7 enfants
 pente moyenne : 80
 âge supérieur à 5 ans (8 - 10 ans)
 sensibilité moyenne : 0,67 g/l

Nous constatons donc que ces enfants ont une glycémie basse à jeun, une HGPO qui s'élève peu et une pente basse dans la tranche d'âge de 2 ans 1/2 à 5 ans. Les enfants de plus de 5 ans ont une pente qui se rapproche de celle des témoins normaux (80). Un petit nombre d'enfants de 2 à 5 ans est caractérisé par une pente comparable (84).

Dans ce groupe où l'on ne retient pas de trouble à l'HGPO, où l'insulinémie est normale ou basse, où la pente reste inférieure ou égale à celle des témoins, il semble exister une évolution selon l'âge :

Ces enfants passeraient par un stade d'hypoinsulinisme, avec cependant tolérance au glucose normale à un âge de 3 à 5 ans puis évolueraient vers un stade sub-normal avec une pente à la limite inférieure de nos témoins. De la même façon la sensibilité pancréatique semble augmenter.

Il reste à prouver que ces enfants vont atteindre un stade normal et y rester.

L'explication en est difficile :

- . il ne semble pas s'agir d'un état prédiabétique, bien que COLWELL (7) trouve une pente comparable (58) dans son étude de témoins prédiabétiques ; il faut cependant noter que ceux-ci présentaient une HGPO légèrement plus élevée que les témoins, ainsi qu'une insulinémie dont le pic maximal était décalé vers la droite (vers 60 mn) ce qui n'est pas le cas dans ce groupe d'enfants.
- . nous n'avons pu obtenir suffisamment de sujets témoins pour étudier une éventuelle variation de la pente avec l'âge. Il semble cependant exister une corrélation entre l'âge de nos témoins et la valeur de la pente avec une pente plus basse pour les enfants de moins de 5 ans (pente de 45 à 60). Il faudrait faire une étude sur un grand nombre de cas car les variations sont importantes.

- . l'explication pourrait résider dans la sensibilité particulière de l'enfant jeune à l'hypoglycémie : rôle de la croissance, de l'utilisation différente du glucose à jeun, captation plus importante par le foie.

222. Cinq enfants présentent : (tableau 4)

- . une hyperglycémie supérieure à 1,60 g/l à 30 ou 45 mn
- . un hyperinsulinisme supérieur à 100 μ U/ml à partir de 30 mn.

Leur pente est sensiblement normale, inférieure cependant à celle de nos témoins normaux ; la sensibilité pancréatique est variable, de même que leur âge.

Mais pour trois d'entre eux, une seconde épreuve pratiquée ultérieurement, montre le retour à un état normal, du moins en ce qui concerne la glycémie et l'insulinémie, car la nouvelle pente reste à la limite inférieure de la normalité.

On peut déduire de ces cinq observations que, malgré une anomalie de l'HGPO et de l'insulinémie, la sécrétion pancréatique reste sensiblement normale car la pente est stable et le coefficient significatif. Ces anomalies pourraient s'expliquer par le rôle important quelquefois des causes d'erreur : prise d'aliment avant l'épreuve, rôle du stress, de l'effort, ...etc.

223. Neuf enfants décrits dans le tableau 5 présentent un trouble de l'HGPO avec glycémie supérieure à 1,60 g/l au delà de 30 mn ; trois enfants ont plus de 2 g/l.

- . la pente est basse : 17 à 60
- . la sensibilité est basse : 0,59
- . l'âge des enfants au moment du trouble varie de 3 à 5 ans
- . pour trois d'entre eux, la répétition de l'épreuve à un âge plus avancé permet de les considérer comme sensiblement normaux du moins sur l'HGPO et l'insulinémie ; ils ont une pente basse mais correspondant tout à fait à celle trouvée dans le groupe des EMD du paragraphe 221.
- . il ne semble pas exister de corrélation entre la pente et le poids et la taille.

Ces enfants ont donc d'après l'HGPO une tendance "prédiabétique" :

leur pente basse se rapproche de celle d'enfants que nous citons ici car ils sont intéressants :

- . un enfant qui présente des glycosuries intermittentes (obs. n° 78) avec une HGPO normale mais une pente de 66 pour un âge de 4 ans.
 - . un enfant porteur d'un diabète biochimique (obs. n° 79) et qui a des HGPO normales mais une pente qui diminue d'année en année sans que le coefficient soit affecté :
4 ans : $a = 36$ ($r = 0,900$)
5 ans : $a = 13$ ($r = 0,959$)
 - . deux enfants diabétiques, chez qui la pente est très basse mais diminue encore au fil des années, avec perte progressive d'une liaison significative (la pente varie de 19 à 5). (80 81) (au départ non insulino-dépendants, actuellement traités).
- Il est difficile d'assurer un pronostic dans ce groupe d'enfants en effet, ils ont un trouble de l'HGPO de type prédiabétique, ils ont une pente basse, très comparable à celle d'un enfant prédiabétique vrai (obs n° 78). La constatation d'un retour à l'état normal impose donc la surveillance stricte par des épreuves successives avant d'affirmer l'absence de risque.

De toute façon, dans ce groupe, deux enfants sont très suspects (obs. n° 18 et 77) car ils ont un trouble de l'HGPO, une insulïnémie basse, une pente basse (17 et 19 $\mu\text{U/ml}$) et évoluent peut être vers un diabète insulino-dépendant. Une surveillance approfondie s'impose donc : épreuve à la tolbutamide avec dosage du glucagon.

En dehors de ces deux cas extrêmes, il est possible de penser que les autres enfants ont à cet âge de leur vie (avant 5 ans) un trouble de la tolérance au glucose qui va évoluer ensuite vers la normalité, mais sur un mode plus lent.

224. Le dernier groupe (tableau 6) est le plus intéressant mais celui qui pose les problèmes les plus difficiles : (15 enfants)

- . la corrélation est bonne.
- . les insulïnémies sont toutes élevées (supérieures à 90 $\mu\text{U/ml}$) et détail défavorable, elles s'élèvent lors des épreuves successives pratiquées chez ces enfants.
- . lorsque l'insulïnémie est la plus élevée, la pente est très élevée, il n'y a néanmoins pas de perte de la liaison ; chez dix des enfants sur 15, cette pente est supérieure à 140 ; (témoins normaux à $+ 2 \text{ DS} = 138$) ; 5 enfants ont une pente supérieure à 200 ; les autres, une pente relativement normale,

(par rapport à nos témoins normaux) mais elle peut s'élever (en effet, les 10 enfants cités plus haut ont eu à un moment une pente normale et une insulïnémie élevée)

- . la sensibilité pancréatique est moyenne : 0,66 g/l
- . l'âge moyen de ces enfants est de 9 à 10 ans notamment au moment où il leur est trouvé une pente élevée.
- . il semble exister un trouble de la croissance chez certains d'entre eux (obs. n° 2 : taille + 4 DS)

Que peut-on en conclure ?

- 1) le trouble n'apparaît pas avant 8 ans au moins.
- 2) lorsque l'hyperinsulinisme apparaît (8 - 10 ans) il ne semble pas régresser et la pente ne fait qu'augmenter avec l'âge : aucun enfant de ce groupe n'a eu à ce jour de diminution de la pente.
- 3) l'explication est difficile :
ces enfants ont une pente comparable à celle des obèses normaux mais ils n'ont pas de trouble du poids significatif. Il faut donc évoquer une lésion :
- soit de l'insuline, par exemple une activité insuline-like détectée par le dosage radio-immunologique,
- soit des récepteurs de l'insuline avec création d'un cercle vicieux comme FREYCHET en avait décrit un chez la souris obèse. Sur un plan fondamental, il serait donc intéressant de rechercher chez ces enfants un trouble du complexe insuline-récepteur au niveau des cellules circulantes (lymphocytes ou monocytes).
- 4) la présence d'une phase d'hyperinsulinisme au début de apparition d'un diabète insulino-dépendant chez le jeune n'est plus retenue actuellement (LESTRADET : 118).

D'ailleurs, dans les études faites en ce sens sur le diabète infantile, aucune phase d'hyperinsulinisme n'a pu être réellement mise en évidence (146 - 147 - 148 - 149 - 150).

Il est donc actuellement impossible de prévoir l'avenir de ce groupe d'enfants.

CONCLUSION

Le but de notre travail a été de proposer une méthode d'étude de la tolérance au glucose et de la sécrétion d'insuline.

Dans une première partie, nous avons proposé la méthode :
il s'agit de calcul d'une corrélation entre la glycémie et l'insulinémie avec obtention d'une droite de régression, caractérisée par :

- . un coefficient de liaison (r)
- . une pente : la susceptibilité pancréatique (a)
- . l'origine du segment de droite : la sensibilité pancréatique (s)

Cette méthode appliquée à différents groupes d'enfants a permis de caractériser :

- . les sujets témoins
 - $r = 0,961$
 - $a = 106 \pm 16$
 - $s = 0,81 \text{ g/l}$ (sensibilité)
- . les obèses normaux
 - $r = 0,926$
 - $a = 282 \pm 30$
 - $s = 0,79 \text{ g/l}$
- . les diabétiques insulino-dépendants
 - $r = 0,901$
 - $a = 2$
 - $s = 2,34 \text{ g/l}$

Nous appuyant sur les données de la littérature, nous avons estimé les causes d'erreur possibles, entraînant notamment une modification de la pente.

Notre méthode demande deux approximations :

- . la glycémie ne suit pas une variation normale, il nous faut donc utiliser une régression et définir notre propre coefficient,
- . dans les limites des glycémies utilisées dans nos épreuves, la sécrétion de l'insuline par le pancréas est linéaire à la stimulation glucosée : ce ne semble pas être le cas pour des glycémies trop hautes ou trop basses.

Notre méthode présente certains points intéressants :

- . les épreuves d'HGPO et de dosage d'insuline sont de réalisation possible sans trop de gêne pour les enfants,

- . notre méthode est indépendante du temps et différentielle en tenant compte des valeurs extrêmes.
- . elle est centrée sur l'activité pancréatique,
- . elle permet de caractériser de façon chiffrée cette sécrétion,
- . elle nous a permis de définir de façon précise les enfants normaux, les obèses normaux, les diabétiques.

Dans une deuxième partie, nous avons étudié un groupe d'enfants de mère diabétique (77 enfants).

Les nouveaux nés et les nourrissons : 13 enfants :
plus de la moitié des enfants est caractérisée par une pente élevée (moyenne 201) avec des coefficients très significatifs.

Les enfants de mère diabétique : 64 enfants (plus de 2 ans 1/2)
La comparaison des résultats des HGPO et des insulinémies a permis d'orienter notre discussion en les divisant en 4 groupes.

- 1) HGPO et insulinémies normales : 38 enfants, soit 60%.
La pente reste basse dans la tranche d'âge de 3 à 5 ans. Elle semble ensuite évoluer et se stabiliser vers 80 - 90 à 8, 10 ans (chiffres normaux d'après notre étude de témoins).
Il ne semble pas possible d'affirmer ou d'infirmier l'existence d'un état prédiabétique chez ces enfants, mais la présence d'une évolution favorable chez certains et la sensibilité particulière du jeune enfant au glucose peuvent expliquer ces faits.
- 2) Hyperglycémie et hyperinsulinémie : 5 enfants, soit 8%
Une seconde épreuve pratiquée chez certains de ces enfants voit les chiffres de la pente se stabiliser à un stade normal, évoquant le rôle possible de causes d'erreur.
- 3) Hyperglycémie supérieure à 1,60 g/l au cours de l'épreuve : 9 enfants, soit 14% :
On trouve dans ce groupe des enfants ayant une pente très basse, enfants d'autant plus suspects que leur insuline s'élève peu (pente de 17 à 19 chez 2 enfants).
- 4) Hyperinsulinisme : 15 enfants
 - . 10 d'entre eux (16%) ont une pente supérieure à la normale.
 - . 5 de ceux-ci ont une pente supérieure à 200 (8%).
 - . le trouble apparaît vers 8 ans ou plus.
 - . cette pente élevée ne se corrige pas, non plus que l'hyperinsulinisme, on note au contraire une augmentation.

- . il existe aussi dans ce groupe des enfants avec hyperinsulinisme mais pente normale : nous pensons qu'il est plus sage de les surveiller car parmi les enfants à pente élevée et hyperinsulinisme, certains n'avaient au départ que l'hyperinsulinisme.

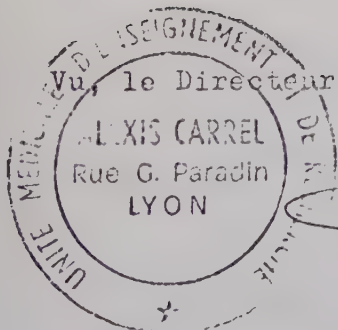
Le schéma dans lequel l'hypersécrétion d'insuline conduit au diabète n'est plus retenu, il existe cependant bien un trouble chez ces enfants : atteinte des récepteurs de l'insuline ?

En conclusion à cette étude des enfants de mère diabétique :

- . il semble exister une évolution chez ces enfants :
 - pente très élevée pendant la première année
 - pente plus basse vers 3 à 5 ans
 - augmentation puis stabilisation probable vers 10 ans.
 - . en revanche, la présence de pentes très basses ou très élevées met en évidence un trouble, soit du pancréas, soit de l'insuline, soit de ses récepteurs.
- Il est possible que les candidats au diabète se trouvent parmi ces derniers mais notre méthode ne permet pas un pronostic plus précis, elle incite seulement à les surveiller de plus près.

Le Président de la Thèse

Pr. R. FRANÇOIS

Professeur C. GIRCD.

Vu et Permis d'Imprimer
LYON, le 18 JUIN 1975

Le Président de l'Université
Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales.



BIBLIOGRAPHIE.

1. SELTZER, H.S., ALLEN, E.W., MERRON, L.A., BRENNAN, M.T.-Isuline secretion in response to glycemic stimulus: relation of delayed initial release to carbohydrate intolerance in mild diabetes mellitus. J.Clin.Invest. 1967, 46, 323-335.
2. METZ, R.-The effect of blood glucose concentration on insuline output. Diabetes, 1960, 9, 89.
3. SELTZER, H.S.-Quantitative effects of glucose, sulfonylureas, salicylate, and indole-3-acetic acid on the secretion of insuline activity into pancreatic venous blood. J.Clin. Invest. 1962, 41, 289.
4. SELTZER, H.S., SMITH, W.L.-Plasma insulin activity after glucose. An index of insulogenic reserve in normal and diabetic man. Diabetes, 1959, 8, 417.
5. SELTZER, H.S., ALLEN, E.W., BRENNAN, M.T.- Failure of prolonged sulfonyluree administration to enhance insulogenic response to glycemic stimulus. Diabetes, 1965, 14, 392.
6. YALOW, R.S., BERSON, S.A.- Immunoassay of endogenous plasma insuline in man. J.Clin.Invest. 1960, 39, 1157.
7. COLWELL, J.A., LEIN, A.- Diminished insuline response to hyperglycemia in prediabetes and diabetes. Diabetes, 1967, 16, 560-565.
8. HUGETT, A.G., NIXON, D.A.- Enzymatic method for glucose. Lancet, 1967, 11, 368-371.
9. HALES, C.N., RANDLE, P.J.- Immunoassay of insuline with insulin antibody precipitate. Biochem.J., 1963, 88, 137-146.
10. SCHWARTZ, D.- Methodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes. Flammarion edit. 1963-1972. p.219-231.
11. DRASH, A., CHIUMELO, G., and HENGSTENBERG, F.-Studies on diabetes mellitus approach to earlier diagnosis and therapy. In "Adolescent Endocrinology", Heald, F. and Hung, W., Ed. p. 51, New-York 1970.
12. DRASH, A.-Diabetes mellitus in childhood. A review J. Pediatr. 1971, 78, 919-941.

13. PICKENS, J.M., BURKENOLDER, J.N. and WOMACK, W.N.- Oral glucose tolerance test in normal children. *Diabetes*, 1967, 16, 11-18.
14. LESTRADET, H., DESCHAMPS L., BILLAUD, D.- L'épreuve d'HGPO chez l'enfant de 3mois à 15 ans. *Arch. Franç. Ped.* 1967, 24, 801-813.
15. TELL, G.- In thèse LYON 1970, n° 292.
16. FAJANS, S.S.- Diagnostic test for the determination of glucose. *J. Biol. Chem.* 1944, 153, 375-381.
17. FAJANS, S.S. and CONN, J.W.- IV Congrès International du Diabète, Genève, 1967 p. 167, Med. et Hygiène ed.
18. JOSLIN, E.P., ROOT, M.F., WHITE, R. and MARBLE, A.- Treatment of diabetes mellitus. Lea et Febiger ed. Philadelphia 1959.
19. JACKSON, W.P.U.- IV° Congrès International du Diabète 1967, p. 117, Med et Hygiène ed.
20. HOUSSAY, B.A., LEWIS, J.T., FOGLIA, N.G.- *Rev. Soc. Argent. Biol.* 1928, 4, 829.
21. GRODSKY, G.M., FORSHAM, P.H.;- *Ann. Rev. Physiol.* 1968, 28, 347.
22. KARAM, J.H., GRASSO, S.G., WEGIENKA, L.C., GRODSKY, G.M., FORSHAM P.H.;- *Diabetes*, 1966, 15, 571.
23. STEINBERG, T., ORTMAN, P., POUCHER, R., COCHRAN, B., GWINUP, G. *Metabolism*, 1967, 16, 40.
24. SIMON, E., KRAICER, P.F.- *Israël, J. Med. Sci.* 1966, 2, 785.
25. CERASI, E., FICK, G., and RUDEMO, M.- A Mathematical Model for the glucose induced insulin release in man. *Europ. J. Clin. Invest.* 1974, 4, 267-278.
26. CERASI, E.- Insulin secretion, mecanism of the stimulation by glucose. *Quart. Rev. Of Bioph.* 1975, 8, I, p.1-41.
27. CURRY, D.L., BENNETT, L.L., GRODSKY, G.M.- Dynamics of insulin secretion by the perfused rat pancreas. *Endocrinology*, 1968, 83, 572-84.
28. GERICH, J.E., CHARLES, M.A., GRODSKY, G.M.- Characterization of the effects of arginine and glucose on glucagon and insulin release from the in vitro perfused rat pancreas. *J. Clin. Invest.* 1974, 54, 833-41.
29. GRODSKY, G.M.;- A treshold distribution hypothesis for packet storage of insulin and its mathematical modeling. *J. Clin Invest.* 1972, 51, 2047-59.

30. CERASI, E.-Mechanisms of glucose stimulated insulin secretion in health and in diabetes. *Diabetologia*, 1975, 11, 1-13.
31. MALAISSE, W.J. et al.-Dynamics of insulin release and micro-tubular-microfilamentous system. V.A. model for the phase release of insuline. *Eur. J. Clin. Invest.* 1974, 4, 313-18.
32. WEIR, G.C., KNOWLTON, S.D., MARTIN, D.B.-Glucagon secretion from the perfused rat pancreas. Studies with glucose and catecholamines. *J. Clin. Invest.* 1974, 54, 1403-12.
33. GERICH, J.E., LANGLOIS, M., NOACCO, C., SCHNEIDER, V., FORSHAM, P.H.-Adrenergic modulation of pancreatic glucagon in man. *J. Clin. Invest.* 1974, 53, 1441-46.
34. LUNDQUIST, I.-Interaction of amines and aminergic blocking agents with blood glucose regulation. *Eur. J. Pharmacol.* 1972, 18, 225-35.
35. LUNDQUIST, I.-Insulin secretion, its regulation by monoamines and acid amyloglucosidase. *Acta Physiol. Scand.* 1971, 372, 3-47.
36. WOODS, S.C., PORTE, D.-Neural control of the endocrine pancreas. *Physiol. Rev.* 1974, 54, 596-619.
37. GOLDFINE, I.D., CERASI, E., LUFT, R.-Glucagon stimulation of insulin release in man: inhibition during hypoglycemia. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 1972, 35, 312-15.
38. OAKLEY, N.W., HARRIGAN, P., KISSEBAH, A.H., KISSIN, E.A., ADAMS, P.W. Factors affecting insulin response to glucagon in man. *Metabolism.* 1972, 21, 1001-7.
39. DUPRE, J., CURTIS, J., UNGER, R.H., WADDELL, R.W., BECK, J.C. Effects of secretin, pancreozymin, or gastrin on the response of the endocrine pancreas to administration of glucose or arginine in man. *J. Clin. Invest.* 1969, 48, 745-57.
40. HAYES, J., ARDILL, J., BUCHANAN, K.-Gastrin and insulin secretion. *Diabetologia.* 1975, 11, 89-92.
41. REHFELD, J.F., STADIL, F.-The effect of gastrin on basal and glucose-stimulated insulin secretion in man. *J. Clin. Invest.* 1973, 52, 1415-26.
42. BLACKARD, W.G., ANDREWS, S.S., LAZARUS, E.J.-Effect of GH deficiency on glucagon secretion. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1973, 143, 1042-44.
43. MALAISSE, W.J.-Hormonal and environmental modification of islet activity. See Ref. 1972, 69, 237-60.

44. SCHATZ, H., MAIER, V., HINZ, M., NIERLE, C., PFEIFFER, E.F.
Hypophysis and function of pancreatic islet. Horm.
Metab. 1973, 5, 29-33.
45. BASABE, J.J., LOPEZ, N., VICTORA, J., WOLFF, F.-Insulin secretion in the perfused rat pancreas: effect of tolbutamide leucine, arginine, their interaction with diazoxide and relation to glucose. Diabetes, 1971, 20, 449-56.
46. EFENDIC, S., CERASI, E., LUFT, R.- Role of glucose in arginine-induced insulin release in man. Metabolism, 1971, 20 568-79.
47. GERICH, J.E., CHARLES, M.A., GRODSKY, G.M.-Characterization of the effects of arginine and glucose on glucagon and insulin release from the in vitro perfused rat pancreas. J. Clin. Invest. 1974, 54, 833-41.
48. LEVIN, S., KARAM, J., HANE, S., GRODSKY, G., FORSHAM, P.- Enhancement of arginine-induced insulin secretion in man by prior administration of glucose. Diabetes, 1971, 20, 171-76.
49. PAGLIARA, A.S., STILLINGS, S.N., HOVER, B., MARTIN, D.M., MATSCHINSKY, F.- Glucose modulation of amino-acid-induced glucagon and insulin release in the isolated, perfused rat pancreas. J. Clin. Invest. 1974, 54, 819-32.
50. GERICH, J.E., CHARLES, M.A., GRODSKY, M.G.- Regulation of pancreatic insulin and glucagon secretion. Ann. Rev. of Physiol. 1976, vol 38, 353-388.
51. LAMBERT, A.E., HENQUIN, J.C., ORCI, L., RENOLD, A.E.-Enzyme-induced modifications of beta cell function: effect of pronase on insulin secretion. J. Clin. Invest. 1974, 4, 459-68.
52. MAIER, V., SCHATZ, H., HEINZ, M., PFEIFFER, E.F., BLESSING, J. Biosynthesis and secretion of insulin after treatment of pancreatic islets of mice with several glycosidases. Endokrinologie, 1973, 62, 269-78.
53. HELLMAN, B., IDAHL, L.A., LERNMARK, A., SEHLIN, J., TALJEDAL, I.B., Membrane sulphydryl groups and the pancreatic B cell recognition of insulin secretagogue. In Diabetes, Proc. Congr. Int. Diabetes Fed. 1974, 8th ed. W.J. Malaisse, J. Pirart, 65-78.
54. HELLMAN, B., SEHLIN, J., TALJEDAL, I.B., The pancreatic B cell recognition of insulin secretagogues. IV. Islet uptake of sulfonylureas. 1973, Diabetologia, 9, 210-16.
55. GRODSKY, G.M., FANSKA, R., LUNDQUIST, I.-Interrelationships between alpha and beta anomers of glucose affecting insulin and glucagon secretion. Endocrinology, 1975, 97, 573-80.

- 56.GRODSKY, G.M.,FANSKA, R.,WEST, L.,MANNING, M.-Anomeric specificity of glucose-stimulated insulin release.Evidence for a glucoreceptor.Science, 1974, 186, 536-38.
- 57.NIKI, A.,NIKI, H.,MIWA, I.,OKUDA, J.-Insulin secretion by anomers of D-glucose.Science, 1974, 186, 150-51.
- 58.PRICE, S.-Pancreatic islet cell membranes.Extraction of a possible glucoreceptor.Biochim. Biophys.Acta.1973, 318, 459-63.
- 59.GRODSKY, G.M.- Insulin and the pancreas.Vitam. Horm.New-York, 1970, 28, 37-101.
- 60.IVERSEN, J.-Secretion of glucagon from the isolated, perfused canine pancreas.J. Clin. Invest. 1971, 50, 2123-36.
- 61.REHFELD, J.F.,STADIL, F.-The effect of gastrin on basal and glucose stimulated insulin secretion in man.J. Clin. Invest. 1973, 52, 1415-26.
- 62.SASAKI, H.,FALOONA, G.,UNGER, R.-Enteroglucagon.Gastroenterology 1974, 67, 746-48.
- 63.SAID, S.-Vasoactive intestinal peptide (VIP).Gastroenterology, 1974, 67, 735-36.
- 64.BROWN, J.-Gastric inhibitory polypeptide (GIP).Gastroenterology 1974, 67, 733-34.
- 65.CREUTZFELDT, W.-Insulin-releasing factors of the gastrointestinal mucosa (incretin).Gastroenterology; 1974, 67, 748-50.
- 66.REYES-LEAL, B.,CASTRO, A.,BERNAL, E.,GUARDIOLA, O.- Le rôle du duodénum dans l'insulino-secretion.Sem. Hop. Paris, 1973, 49, n° 22, 1611-17.
- 67.BERNIER et PAUPE;-Glucides, Physio et Biol. normales et patho. Masson édit. 1963.
- 68.MADISON, L.,MEBANE, D.,LECOCQ, F.,COMBES, B.-Diabetes,1963,12,8.
- 69.FREYCHET, P.-Recepteurs de l'insuline.Diabète et métabolisme, 1975, 1, 57-68.
- 70.FREYCHET,P.,LAUDAT,M.H.,LAUDAT,P.,ROSSELIN,G.,KAHN,C.R., GORDEN,P.,ROTH,J.-F.E.B.S.Letters,1972,25,339.
- 71.FREYCHET,P.,LAUDAT,P.-Le Diabète,1973,21,185.
- 72.LAUDAT,P.,LAUDAT,M.H.,FREYCHET,P.-in VIII Congrès de la Federation Internationale du Diabète,Excerpta Medica,édit., Amsterdam,1973,p.75(Abstract).International Congress Series n°280.

73. KAHN, C.R., NEVILLE, D.M.Jr., GORDEN, P., FREYCHET, P., ROTH, J.-
Biochem. Biophys. Res. Commun. 1972, 48, 135.
74. GAVIN, J.R.III, ROTH, J., NEVILLE, D.M.Jr., DE MEYTS, P., BUELL, D.N.
Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1974, 71, 84.
75. RANDLE, P.J.-Lancet, 1963, 1, 785.
76. GAVIN, J.R., III, GORDEN, P., ROTH, J., ARCHER, J.A., BUELL, D.N.-J. Biol.
Chem., 1973, 248, 2202.
77. ARCHER, J.A., GORDEN, P., GAVIN, J.R., III, LESNIAK, M.A., ROTH, J.-J. Clin.
Endocr. Metab., 1973, 36, 627.
78. OLEFSKY, J., REAVEN, G.D.-J. Clin. Endocr. Metab., 1974, 38, 554.
79. BIANCO, A.R., SCHWARTZ, R.H., HANDWERGER, B.S.-Diabetologia,
1974, 10, 359. (Abstract).
80. MARINETTI, G.V., SHLATZ, L., REILLY, K.-in Insulin Action, publié
par FRITZ, I.B., Academic Press, New-York. 1972, 207.
81. OLEFSKY, J., JEN, P., REAVEN, G.D.-Diabetes, 1974, 23, 565.
82. FREYCHET, P., BRANDENBURG, D., WOLLMER, A.-Diabetologia, 1974, 10, 1.
83. FREYCHET, P., ROTH, J., NEVILLE, D.M.Jr.-Proc. Nat. Acad. Sci. USA,
1971, 68, 1833.
84. FREYCHET, P.-J. Clin. Invest., 1974, 54, 1020.
85. GLIEMANN, J., GAMMELTOFT, S.-Diabetologia, 1974, 10, 105.
86. BLUNDELL, T.L., DODSON, G.G., DODSON, E., HODGKIN, D.C., VIJAYAN, M.
Recent Progr. Hormone Res., 1971, 27, 1.
87. DE MEYTS, P., ROTH, J., NEVILLE, D.M.Jr., FREYCHET, P.-in Proceedings
of the 56th Meeting of the American Endocrine Society
(Atlanta, 12-14 Juin 1974) (Abstract).
88. FREYCHET, P., KAHN, C.R., ROTH, J., NEVILLE, D.M.Jr.-J. Biol.
Chem. 1972, 247, 3953.
89. MEGYESI, K., KAHN, C.R., ROTH, J., GORDEN, P.-J. Clin. Endocr.
Metab., 1974, 38, 931.
90. GORDEN, P., FREYCHET, P., NANKIN, H.-J. Clin. Endocr. Metab., 1971,
33, 983.
91. GORDEN, P., ROTH, J., FREYCHET, P., KAHN, R.-Diabetes, 1972, 21,
(Suppl. 2), 673.
92. CERASI, E., LUFT, R.-"What is inherited-what is added" hypothesis
for the pathogenesis of diabetes mellitus. Diabetes, 1967,
16, 615-27.

93. KIPNIS, D.M.-Insulin secretion in diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.*, 1969, 69, 891-901.
94. SIMPSON, R., BENEDETTI, A., GRODSKY, G., KARAM, J., FORSHAM, P.-Early phase of insulin release. *Diabetes*, 1968, 17, 684-92.
95. FIJITA, Y., HERRON, A., SELTZER, H.-Confirmation of impaired early insulin response to glycemic stimulus in nonobese mild diabetics. *Diabetes*, 1975, 24, 17-28.
96. REYNOLDS, C., HORWITZ, D., MOLNAR, G., RUBINSTEIN, A., TAYLOR, W. Abnormalities of endogenous insulin and glucagon in insulin-treated unstable and stable diabetics. *Diabetes*, 1974, 23(Suppl.1)343.
97. DECKERT, T., LAURIDSEN, U., MADSEN, S., MORGENSEN, P.-Insulin response to glucose, tolbutamide, secretin, and isoprenaline in maturity-onset diabetes mellitus. *Dan. Med. Bull.* 1972, 19, 222-26.
98. BRAATEN, J.T., FALOONA, G.R., UNGER, R.H.-The effect of insulin on the alpha-cell response to hyperglycemia in long-standing alloxan diabetes. *J. Clin. Invest.*, 1974, 53, 1017-21.
99. GERICH, J.E., LANGLOIS, M., NOACCO, C., KARAM, J.H., FORSHAM, P.H.-Lack of glucagon response to hypoglycemia in diabetes. Evidence for an intrinsic pancreatic alpha-cell defect. *Science*, 1973, 182, 171-73.
100. LERNER, R.L., PORTE, D.-Relationship between intravenous glucose loads, insulin responses and glucose disappearance rate. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1971, 33, 409-417.
101. CHAUSSAIN, J.L.-Glycemic response to 24 hour fast in normal children and children with ketotic hypoglycemia. *J. of Ped.* 1973, 82, 438.
102. CORNBATH, M. and SCHWARTZ R.-Disorders of carbohydrate metabolism in Infancy. 1 vol. Saunders ed. Philadelphia and London 1967.
103. PAGLIARA, A.S., KARL, I.E., HAYMOND, M., KIPNIS, D.M.-Hypoglycemia in infancy and childhood. Part. I, *J. of Pediat.* 1973, 82, 365.
104. SENIOR, B., LORIDAN, L.-Gluconeogenesis and insulin in the ketotic variety of childhood hypoglycemia and in control children. *J. of Pediat.* 1969, 74, 529.
105. ROBERTS, N.J.-Afternoon glucose tolerance testing a key to the pathogenesis early diagnosis and prognosis of diabetic hyperinsulinemia. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1964, 12, 423.
106. KEEN, H.-The presymptomatic diagnosis diabetes. *Proc. R. Soc. Med.* 1966, 59, 1169.

107. CAROLL, K.F., NESTEL, P.J.-Diurnal variation in glucose tolerance and in insulin secretion in man. *Diabetes*, 1973, 22, 333-348.
108. RIGAS, A.N., BITTLES, A.H., HADEN, D.R., MONTGOMERY, D.A.D.-Circadian variation of glucose, insulin and free fatty acids during long term use of oral hypoglycemic agents in diabetes mellitus. *Br. Med. J.* 1968, 4, 25.
109. BARTER, P.J., CAROLL, K.F., NESTEL, P.J.-Diurnal fluctuation in triglycerides, free fatty acids and insulin during sucrose consumption and insulin infusion in man. *J. Clin. Invest.* 1971, 50, 583.
110. Report of the committee on statistics of the American Diabetes Association. Standardisation of the oral glucose tolerance test. *Diabetes*, 1964, 18, 229.
111. CONARD, V.-Measurement of glucose assimilation: theoretical basis and clinical application. *Acta Gastroenterol. Belg.* 1955, 18, 803.
112. LAWRENCE, R.D.-The effect of exercise on insulin action in diabetes. *British Med. J.* 1926, I, 648-50.
113. KLACHKO, D.M., LIE, T.H., CUNNINGHAM, E.J., CHASE, G.R., BURNS, T.N. Blood levels during walking in normal and diabetic subjects. *Diabetes*, 1972, 21, 89-100.
114. BERGSTROM, J., HULTMANN, E.-A study of the glycogen metabolism during exercise in man. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1967, 19, (supp. 94), 218-28.
115. REICHARD, G.A., ISSEKUTZ, B.Jr., KIMBEL, P., PUTNAM, R.C., HOCELLA, N.J., WEINHOUSE, S.-Blood glucose metabolism in man during muscular work. *J. Appl. Physiol.*, 1961, 16, 1001-05.
116. SUTTON, J.R., YOUNG, J.D., LAZARUS, L., HICKIE, J.B., MASKVYTIS, J.-The hormonal response to physical exercise. *Aust. Ann. Med.* 1969, 18, 84-90.
117. CERASI, E.-Potentiation of insulin release by glucose in man. I-II-III. *Acta Endocr.*, 1975, 79, 483-534.
118. LESTRADET, H.-Le diabète sucré, maladie ou syndrome. *Nouv. Presse Med.*, 1972, I, n° 38, 2555-58.
119. BAUDADE, J.O., BIERMANN, E.L., PORTE, D.J.Jr.-The significance of basal insulin level in the evaluation of the insulin response to glucose in diabetic and non diabetic subjects. *J. Clin. Invest.* 1967, 46, 1549.
120. REAVEN, G.M., SILVERS, A., FARQUARD, J.W.-Study of the relationship between plasma insulin concentration and efficiency of glucose uptake in normal and mild diabetic subjects. *Diabetes* 1970, 19, 571.

121. SHEN, S.W., FARQUAHR, J.W., SILWERS, A., REAWEN, G.M.- Demonstration of impedance to glucose transport in man. Evidence for its role in diabetes. J.Clin.Invest. 1968, 47, 90.
122. BARATON, G., Mme RUITTON, A., DAVID, M., BERTRAND, J.- Essai sur un mode d'expression des résultats au cours de l'HGPO chez l'enfant. Lyon Med., 1975, 233, 7, 717-724.
123. STEINBERG, A.G.- Heredity in diabetes mellitus. Diabetes, 1961, 10, 269-274.
124. HARRIS, H.- The familial distribution of diabetes mellitus. A study of the relatives of 1241 diabetic propositus. Ann. Eugen. London, 1950, 15, 95.
125. HAGBARD, L.- Pregnancy and diabetes mellitus. 1961, Thomas Springfield, Illinois.
126. BREIDHAL, H.D.- The growth and development of children born to mothers with diabetes. Med.J.Aust., 1966, 1, 268.
127. COOKE, A.M., FITZGERALD, M.G., MALINS, J.M., PYKE, D.A.- Diabetes in diabetic couples. Brit.Med.J., 1966, 2, 674.
128. FARQUAHR, J.W.- Prognosis for babies born to diabetic mothers in diabetic couples. Brit.Med.J., 1966, 2, 674.
129. FRANCOIS, R., PICAUD, J.J., Mme RUITTON-UGLIENGO, A., DAVID, L., BAUER, D.- The newborn of a diabetic mother. XIV Congress International de Pediatria. 1974, Buenos Aires.
130. WHITE, P.- In the treatment of diabetes mellitus, 10th. Edit. Joslin, Root, Marble. Lea et Fibiger ed. Philadelphia, 1959.
131. LAMY, M., FREZAL, S., REY, J.- Hérité du diabète sucré. Journée annuelle de diabétologie de l'Hotel-Dieu. Flammarion. Paris, 1961.
132. HERMIER, M.- La descendance du diabétique. Problèmes quotidiens du diabète. 4ème serie. Servier ed.
133. RIMOIN, D.L., SCHIMKE, R.N.- Genetic disorders of the endocrine glands. Mosby, St Louis, 1971.
134. TATTERSAL, R.B.- Quart.J.Med.NS. 1974, 170, 339.
135. HARRIS, H.- Ann.Eugen. 1950, 15, 95.
136. LESTRADET, H., BASTISTELLI, F., COMBIER, E., GIRON, B.J.- Hérité du diabète insulino-dépendant. Nouv.Press.Med. 1974, 3, n°17, 1077-1080.
137. PAVEL, I., PIEPTA, R., VASILESCU, V.- Contribution extra-héréditaire de la mère à la transmission du diabète. Acta Diab.Latina, 1966, 3, 46.
138. FRANCOIS, R., ROBERT, J., SITE, J., HUMBERT, G., Me M. RONIN.- Obésité et diabète dans les antécédents de 155 enfants diabétiques.

- 139.CUDWORTH,A.G.,WOODROW,J.C.- Le diabète juvénile est-il héréditaire ? Diabetes. 1975, 24, 345.
- 140.BAUER,D.- A propos de 147 nouveau-nés de mères diabétiques. In Thèse. Lyon. 1972.
- 141.BALASSE,E.O.,OOMS,H.A.- Role of plasma free fatty acids in the control of insulin secretion in man. Diabetologia. 1973, 9, 145-51.
- 142.CRESPIN,S.R.,GREENOUGH,W.,STEINBERG,D.- Stimulation of insulin secretion by infusion of free fatty acids.J.Clin.Invest. 1969, 48, 1934-43.
- 143.HAWKINS,R.A.,ALBERTI,K.G.M.M.,HOUGHTON,C.R.S.,WILLIAMSON,D.H.,KREBS,H.A.- The effect of acetoacetate on plasma insulin concentration. Biochem.J. 1971, 125, 541-44.
- 144.PELKONEN,R.,MIETTINEN,T.,TASKINEN,M.,NIKKILA,E.- Effect of acute elevation of plasma glycerol triglyceride and FFA levels on glucose utilization and plasma insulin. Diabetes, 1968, 17, 76-82.
- 145.SCHALCH,D.,KIPNIS,D.- Abnormalities in carbohydrate tolerance associated with elevated plasma non esterified fatty acids. J.Clin.Invest. 1965, 44, 2010-20.
- 146.BAKER,L.,KAYE,R.,ROOT,A.W.- The early partial remission of juvenil diabetes mellitus. J.Pediat. 1967, 71, 825.
- 147.DRASH,A.,FIELD,J.B.,GARGES,L.Y.,KENNY,F.M.,MINTZ,D.,VASQUEZ,A.M. Endogenous insulin and growth hormone response in children with newly diagnosed diabetes mellitus.Pediat.Res. 1968, 2,94.
- 148.EHRLICH,R.M.,BAMBERS,G.- Immunologic assay of insulin in plasma of children. Diabetes. 1964, 13, 177.
- 149.LESTRADET,H.,TICHET,J.,LUDNICZAK,H.,DESCHAMPS,L.- L'insulinémie dans la période d'installation du diabète infantile et juvénile. Diabetologia. 1970, 6, 90.
- 150.PARKER,M.L.,PILDES,R.S.,KUEN LAN CHAO,CORNBLATH, M.,KIPNIS,D.M.- Juvenile diabetes mellitus, a deficiency insulin. Diabetes. 1968, 17, 27.
- 151.DONIACH,D.- Immunity and autoimmunity in diabetes mellitus. Ed. by Bastenie and Geptz.Amsterdam . 1974, p. 170.
- 152.NERUP,J.,ANDERSEN,O.O.,BENDIXEN,G.,EGEBERG,J.,POULSEN,J.E.,VILIEN,M.,WESTRUP,M.- Acta Allerg.Copenh. 1973, 28, 231.
- 153.SEIGNALET,J.,MIROUZE,J.,JAFFIOL,C.,SELAM,J.L. and LAPINSKI,H.- HL-A in gravous disease and in diabetes mellitus insulin dependent. Tissue Antigens, 1975, 6, 272.

154. GEPTS, W.- Diabetes , 1965, 14, 619.
155. CHAMBERS, T. L.- Coexistent coeliac disease, diabetes mellitus and hyperthyroidism. Arch. Dis. Child. 1975, 50, 162.
156. NERUP, J., BINDER, C.- Thyroid gastric and adrenal autoimmunity in diabetes mellitus. Acta Endocrin. 1973, 72, 279.
157. TARDIEU, M., VIAL, M. T., FRANCOIS, R.- Association dans deux familles de diabète insulino-dépendant et de maladie coeliaque.
(A paraître).
158. Editorial : Autoimmune diabetes mellitus. Lancet. 1974, II, 1549.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	9
PREMIERE PARTIE : NOTRE METHODE	
Ch. I : Analyse des méthodes proposées dans la littérature	10
Ch. II : Proposition de la méthode	15
1. Matériel	15
2. Protocole	16
3. Méthodes de dosage	18
4. Expression des résultats	18
5. Résultats	19
Ch. III : Conceptions actuelles sur la sécrétion d'insuline. Physiopathologie du diabète	25
Ch. IV : Discussion	
1. Approximation de la méthode	33
2. Causes d'erreur	34
3. Intérêts de la méthode	37
4. Avantages de la méthode	39
5. Application	40
DEUXIEME PARTIE : LES ENFANTS DE MERE DIABETIQUE	
Ch. I : L'hérédité	42
1. Fréquence	42
2. Conceptions de l'hérédité	43
3. L'origine du diabète	44
4. Les moyens de détection	46
Ch. II : Notre matériel : les observations	47
Ch. III : Les résultats	
1. Nouveaux nés et nourrissons de mère diabétique	77
2. Les enfants de mère diabétique	78
Ch. IV : Discussion	84
CONCLUSIONS	90
BIBLIOGRAPHIE	93

